

Zalecenia ESH/ESC 2007 dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego — co nowego?

Próba komentarza na temat zmian i ich zasadności

2007 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension — what's new? Attempt of commentary on changes and their validity

Andrzej Tykarski, Tomasz Grodzicki

Zalecenia *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (ESH/ESC) dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego mają ogromne znaczenie dla środowiska lekarskiego na świecie. Dokument ten z 2003 roku znalazł się w pierwszej dziesiątce najczęściej cytowanych medycznych publikacji naukowych na świecie. Tak duże oddziaływanie będzie zapewne także udziałem zaleceń ESH/ESC z 2007 roku.

European Society of Hypertension, chcąc dotrzeć z zaleceniami do jak największego grona lekarzy, poleciło towarzystwom krajowym dokonanie oficjalnego tłumaczenia tego dokumentu. Aby zrealizować ten cel, zalecenia ESH/ESC 2007 dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego, opublikowano w języku polskim jako suplement oficjalnego pisma Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) „Nadciśnienia Tętniczego” (2007, supl. D, 1–107). Zalecenia ukażą się również niedługo w czasopiśmie „Kardiologia Polska”. Jednocześnie w ostatnim rozdziale dokumentu czytamy, że „Zalecenia opracowane przez międzynarodowy komitet ekspertów powinny (...) zostać zmodyfikowane na poziomie krajowym w zależności od miejscowych uwarunkowań (...)”. Czekając na nowe wytyczne PTNT, próbujemy w tym artykule opatrzyć komentarzem zalecenia ESH/ESC 2007, ze szczególnym uwzględnieniem zmian w porównaniu z wersją sprzed 4 lat i próbą ich oceny, mając na względzie poglądy prezentowane przez polskie środowisko hipertensjologiczne w publikacjach naukowych i na licznych konferencjach w Polsce. Komentarze te nie mają jednak charakteru stanowiska PTNT, a są jedynie wyrażeniem prywatnych opinii autorów.

Nawet pobieżna analiza zaleceń ESH/ESC 2007 zwraca uwagę na jedno niedociągnięcie. Zalecenia obejmują 84 strony tekstu i są 2-krotnie obszerniejsze niż te z 2003 roku, a w polskiej wersji ze względów językowych dokument urasta do 107 stron. Sprawia to, że jest on znakomitym podsumowaniem aktualnego stanu wiedzy na temat terapii hipotensyjnej dla hipertensjologów, natomiast jego wartość praktyczna dla lekarzy zajmujących się na co dzień pacjentem z nadciśnieniem tętniczym jest nieco mniejsza. Dlatego tekst zaleceń ESH/ESC 2007 zamieszczony tu w celu komentarza zmniejszyliśmy do około 1/3, nie jest on jednak skróconą wersją zaleceń ESH/ESC 2007, bo taka zostanie wkrótce opracowana przez jego autorów. W niniejszym tekście zachowaliśmy zagadnienia według nas najważniejsze. Omówiliśmy te rozdziały, których nie było w wersji z 2003 roku, a także te, które uległy zmianie w porównaniu z dokumentem z 2003 roku i wymagały szczególnego komentarza. Aby podnieść wartość praktyczną artykułu, w komentarzach odnieśliśmy się także do zagadnienia „efektu klasy”, czyli wyboru leku w obrębie grupy leków, mimo że zalecenia ESH/ESC z zasady unikają tego tematu. Tekst zaleceń wydrukowano czcionką zwykłą, a komentarz czcionką „bold”.

2. Definicja i klasyfikacja nadciśnienia tętniczego

W przeszłości ciśnienie rozkurczowe uznawano za bardziej istotny czynnik ryzyka chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych

niż ciśnienie skurczowe [7]. Znalazło to odzwierciedlenie we wcześniejszych zaleceniach JNC (*Joint National Committee*), w których w klasyfikacji nadciśnienia tętniczego nie brano pod uwagę skurczowego ciśnienia tętniczego i izolowanego skurczowego nadciśnienia tętniczego [8, 9]. Wyrazem tego jest także fakt, że kryteria włączenia pacjentów we wcześniejszych randomizowanych badaniach klinicznych opierano prawie wyłącznie na wartościach ciśnienia rozkurczowego [10]. W wielu badaniach obserwacyjnych wykazano jednak liniowy charakter zależności między chorobowością i śmiertelnością sercowo-naczyniową a ciśnieniem tętniczym, zarówno skurczowym, jak i rozkurczowym [7, 11]. Zależności te w odniesieniu do incydentów wieńcowych obrazuje prosta o mniejszym nachyleniu niż w przypadku udaru mózgu, który z tego powodu uznano za najważniejsze spośród powikłań „związanych z nadciśnieniem tętniczym” [7]. Jednak w niektórych regionach Europy choroba wieńcowa należy do najczęstszych chorób układu sercowo-naczyniowego, a ryzyko przypisane, określane jako odpowiadające zwiększeniu liczby zgonów z powodu podwyższonego ciśnienia tętniczego, jest w tym przypadku większe w odniesieniu do incydentów wieńcowych niż udarów mózgu [12]. Ponadto, zarówno ciśnienie skurczowe, jak i rozkurczowe wykazuje stopniowany niezależny związek z niewydolnością serca, miażdżycą naczyń obwodowych i schyłkową niewydolnością nerek [13–16]. Dlatego nadciśnienie tętnicze należy traktować jako główny czynnik ryzyka całego spektrum chorób układu sercowo-naczyniowego i innych z nimi związanych, jak również chorób prowadzących do znacznego wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego.

2.1. Skurczowe a rozkurczowe ciśnienie tętnicze i ciśnienie tętna

W przeprowadzonych w ostatnich latach badaniach obserwacyjnych stwierdzono, że bezpośredni związek między ryzykiem sercowo-naczyniowym a skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym jest bardziej skomplikowany niż przypuszczano. Wykazano, że u osób starszych ryzyko jest wprost proporcjonalne do skurczowego ciśnienia tętniczego, a przy podobnych wartościach ciśnienia skurczowego ryzyko powikłań jest odwrotnie proporcjonalne do rozkurczowego ciśnienia tętniczego [21–23], co powoduje, że ciśnienie tętna ([ciśnienie skurczowe] – [ciśnienie rozkurczowe]) charakteryzuje się silną wartością predykcyjną [24–27]. Ta predykcyjna wartość ciśnienia tętna może być różna w zależności od charakterystyki klinicznej pacjentów. W największej dostęp-

nej dziś metaanalizie danych obserwacyjnych (61 badań obejmujących prawie milion pacjentów bez jawnej choroby układu sercowo-naczyniowego, w tym 70% z Europy) [11] zaobserwowano, że ciśnienie skurczowe i rozkurczowe to niezależne czynniki ryzyka udaru mózgu i zgonu z powodu incydentów wieńcowych o podobnej sile predykcyjnej, a wpływ ciśnienia tętna był niewielki, zwłaszcza w grupie poniżej 55. roku życia. W przeciwieństwie do tego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w średnim wieku [24, 25] i starszych [26, 27], u których występują czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego lub choroby współistniejące, ciśnienie tętna wykazywało silną wartość predykcyjną dla incydentów sercowo-naczyniowych [24–27].

Należy zauważyć, że ciśnienie tętna jest wartością wyliczoną, na którą wpływają niedokładności pomiarów pierwotnych. Ponadto, dotychczas nie ustalono norm mających praktyczne zastosowanie przy różnicowaniu wartości prawidłowych od patologicznych w różnych grupach wiekowych, mimo że sugerowano takie wartości, jak 50 mm Hg lub 55 mm Hg [28]. Jak to omówiono w części 3.1.7, centralne ciśnienie tętna, które uwzględnia również zjawisko wzmocnienia między tętnicami obwodowymi a aortą, jest bardziej precyzyjnym parametrem i może nie być obciążone tymi ograniczeniami.

W praktyce, zarówno klasyfikacja nadciśnienia tętniczego, jak i ocena ryzyka (*patrz* części 2.2 i 2.3), powinny się nadal opierać na wartościach ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. Ponieważ stanowiły one kryteria randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych nad izolowanym skurczowym i skurczowo-rozkurczowym nadciśnieniem tętniczym, zdecydowanie powinny pozostać podstawą decyzji dotyczących wartości progowych ciśnienia tętniczego oraz docelowych wartości podczas leczenia. Wartość ciśnienia tętna można jednak wykorzystywać do identyfikacji tych spośród starszych pacjentów z nadciśnieniem skurczowym, którzy charakteryzują się szczególnie wysokim ryzykiem. U tych chorych wysokie ciśnienie tętna jest wskaźnikiem istotnego wzrostu sztywności dużych tętnic, a w konsekwencji — zaawansowania uszkodzeń narządowych [28] (*patrz* część 3.6).

2.2. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego

Ciśnienie tętnicze wykazuje jednododalny rozkład w populacji [29] oraz liniowy związek z ryzykiem sercowo-naczyniowym zmniejszającym się aż do wartości ciśnienia skurczowego 115–110 mm Hg i rozkurczowego 75–70 mm Hg [7, 11]. Fakt ten sprawia, że termin „nadciśnienie” budzi wątpliwości z naukowego punktu widzenia, a jego klasyfi-

Tabela I. Definicje i klasyfikacja wartości ciśnienia tętniczego [mm Hg]**Table I.** Definitions and classification of blood pressure (BP) levels [mm Hg]

Kategoria	Ciśnienie skurczowe		Ciśnienie rozkurczowe
Optymalne	< 120	i	< 80
Prawidłowe	120–129	i/lub	80–84
Wysokie prawidłowe	130–139	i/lub	85–89
Stopień 1. nadciśnienia	140–159	i/lub	90–99
Stopień 2. nadciśnienia	160–179	i/lub	100–109
Stopień 3. nadciśnienia	≥ 180	i/lub	≥ 110
Izolowane nadciśnienie skurczowe	≥ 140	i/lub	< 90

Izolowane skurczowe nadciśnienie tętnicze należy podzielić na stopnie (1., 2., 3.) na podstawie wartości skurczowego ciśnienia tętniczego we wskazanych powyżej zakresach, przy wartościach ciśnienia rozkurczowego < 90 mm Hg. Stopnie 1., 2. i 3. odpowiadają postaci łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej nadciśnienia. Terminów tych nie zastosowano, aby uniknąć pomyłek ze stratyfikacją całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego

kacja oparta na wartościach odcięcia staje się arbitralna. Jednak zmiana ogólnie znanej i akceptowanej terminologii może spowodować zamieszanie, a wartości odcięcia ułatwiają postępowanie diagnostyczne i lecznicze w codziennej praktyce. Dlatego utrzymano klasyfikację nadciśnienia tętniczego wykorzystaną w Zaleceniach ESH/ESC z 2003 roku (tab. I) z następującymi zastrzeżeniami:

1. Oceniając całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów, których wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego kwalifikują do różnych kategorii, przy podejmowaniu decyzji o leczeniu farmakologicznym oraz przy ocenie jego skuteczności należy brać pod uwagę kategorię wyższą.

2. Izolowane skurczowe nadciśnienie tętnicze należy podzielić na stopnie (1., 2. i 3.) według wartości ciśnienia skurczowego, tak jak w przypadku nadciśnienia skurczowo-rozkurczowego. Jednak, jak zaznaczono wyżej, niskie wartości ciśnienia rozkurczowego (np. 60–70 mm Hg) u tych chorych powinny być postrzegane jako dodatkowy czynnik ryzyka.

3. Wartość progową rozpoznania nadciśnienia tętniczego (i rozpoczęcia farmakoterapii) należy rozpatrywać indywidualnie, na podstawie poziomu i profilu całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Na przykład wartość uznawana za nadmiernie wysoką i wymagającą leczenia farmakologicznego u chorych z grupy wysokiego ryzyka może pozostać akceptowalna u pacjentów z grupy niskiego ryzyka. Dowody wspierające ten pogląd przedstawiono w części dotyczącej terapii (część 5).

Autorzy zaleceń utrzymali dotychczasową klasyfikację nadciśnienia tętniczego na podstawie wysokości ciśnienia tętniczego. Według nas jest to rozsądna decyzja.

Rozważano, czy do klasyfikacji włączyć dodatkowo ciśnienie tętna, ponieważ ten parametr posiada największą wartość predykcyjną ryzyka sercowo-naczyniowego. Taka próba wymagałaby jednak całkowitego zróżnicowania klasyfikacji nadciśnienia skurczowo-rozkurczowego i izolowanego nadciśnienia skurczowego, co nadmiernie skomplikowałoby klasyfikację. Słusznie zalecono, aby ciśnienie tętna traktować jako dodatkowy czynnik rokowniczy i cel leczenia w przypadku izolowanego nadciśnienia skurczowego z wartością graniczną 50–55 mm Hg.

Za wcześnie także na próby klasyfikowania nadciśnienia na podstawie wartości uzyskanych w 24-godzinnej automatycznej rejestracji ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) ze względu na ciągle zbyt małą dostępność tej metody badania oraz brak dostatecznej liczby badań epidemiologicznych opisujących zależność między różnymi zakresami wartości ciśnienia w ABPM a ryzykiem sercowo-naczyniowym. Ta metoda pomiaru ciśnienia służy, obok innych wskazań, rozpoznaniu nadciśnienia w wątpliwych wypadkach, a nie jego klasyfikowaniu, ponieważ normy ciśnienia tętniczego w 24-godzinnej ABPM są już dobrze zdefiniowane.

Zalecenia ESH/ESC 2007 nie przyjęły również klasyfikacji amerykańskiej z zaleceń *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC 7). Z perspektywy 4 lat widać, że połączenie w klasyfikacji JNC 7 dwóch grup — „ciśnienia prawidłowego” i „ciśnienia wysokiego prawidłowego” w tzw. „stanie przednadciśnieniowym” nie było trafną decyzją. Brakuje dowodów na to, że wszystkie osoby z tej grupy odniosły korzyści z terapii hipotensyjnej nawet przy bardzo wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym. Również próby opóźnienia rozwoju nadciśnienia za pomocą leków hipotensyjnych u osób ze „stanem przednadciśnieniowym” nie dały dostatecznie dobrych rezultatów, co wykazano w badaniu *Trial of Preventing Hypertension* (TROPHY). Natomiast osoby z ciśnieniem wysokim prawidłowym mają wyraźnie zdefiniowane wskazania do leczenia hipotensyjnego; w tych zaleceniach nawet rozszerzone o pacjentów z przebyłym incydentem sercowo-naczyniowym.

Ramka 1. Stanowisko ekspertów: całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe

- U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym często występują metaboliczne czynniki ryzyka i subkliniczne uszkodzenia narządowe.
- Wszystkich pacjentów należy klasyfikować nie tylko na podstawie stopnia nadciśnienia tętniczego, ale także w zależności od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego wynikającego ze współistnienia różnych czynników ryzyka, uszkodzeń narządowych i innych chorób.
- Decyzje dotyczące strategii leczenia (rozpoczęcie leczenia, wartość progowa ciśnienia tętniczego i cel leczenia, zastosowanie leczenia skojarzonego, potrzeba terapii statyną lub innymi lekami niehipotensyjnymi) zależą w sposób istotny od wstępnego poziomu ryzyka.
- Istnieje kilka metod oceny całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, mających swoje zalety i ograniczenia. Podział ryzyka na niskie, umiarkowane, wysokie i bardzo wysokie „ryzyko dodane” charakteryzuje się prostotą i dlatego jest godny polecenia. Termin „ryzyko dodane” odnosi się do ryzyka dodanego do przeciętnego.
- Ryzyko całkowite zwykle jest wyrażane jako bezwzględne ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego w ciągu 10 lat. Z powodu jego silnej korelacji z wiekiem u młodych pacjentów bezwzględne całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe może być niskie nawet w przypadku występowania wysokiego ciśnienia tętniczego i innych dodatkowych czynników ryzyka. Zaburzenia takie, jeśli nie będą odpowiednio leczone, po latach mogą prowadzić do częściowo nieodwracalnego stanu wysokiego ryzyka. U młodszych osób decyzje dotyczące leczenia powinny się raczej opierać na określeniu ryzyka względnego, czyli podwyższenia ryzyka w stosunku do przeciętnego ryzyka w populacji.

2.3. Całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe (ramka 1)

2.3.1. Założenia

Przez wiele lat zalecenia dotyczące nadciśnienia tętniczego skupiały się na wartościach ciśnienia tętniczego jako jedynych lub głównych zmiennych określających potrzebę oraz rodzaj leczenia. Mimo że takie postępowanie utrzymano w Zaleceniach JNC 7 z 2003 roku [30], w Zaleceniach ESH/ESC z 2003 roku [3] podkreślano, że rozpoznanie i terapia nadciśnienia

tętniczego powinny się opierać na stratyfikacji całkowitego (globalnego) ryzyka sercowo-naczyniowego. Koncepcja ta uwzględnia fakt, że tylko u niewielkiej części osób z nadciśnieniem tętniczym podwyższone wartości ciśnienia są jedynym zaburzeniem, natomiast u większości z nich stwierdza się dodatkowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego [35–39], a wartość ciśnienia tętniczego koreluje z zaburzeniami metabolizmu glukozy i lipidów [40]. Ponadto, skutki współistniejącego nadciśnienia tętniczego oraz innych metabolicznych czynników ryzyka wzajemnie się potencjalizują, co prowadzi do wyższego ryzyka sercowo-naczyniowego niż wskazywałaby na to suma poszczególnych czynników [35, 41, 42]. Znane są także dowody na to, że u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wartości progowe oraz cele leczenia hipotensyjnego i innych metod terapii, powinny być różne od stosowanych u osób z grupy niższego ryzyka [3]. W celu maksymalizacji efektywności kosztów leczenia nadciśnienia tętniczego intensywność terapii powinna być stopniowana w zależności od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego [43, 44].

2.3.2. Ocena

W zaleceniach ESH/ESC z 2003 roku [3] podzielono całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe na podstawie schematu zaproponowanego w Zaleceniach WHO/ISH z 1999 roku dotyczących nadciśnienia tętniczego [2], dodając osoby z „prawidłowym” i „wysokim prawidłowym” ciśnieniem tętniczym. Klasyfikację tę zachowano w obecnych zaleceniach (ryc. 1). Terminy „niskie”, „umiarkowane”, „wysokie” i „bardzo wysokie” ryzyko określają przybliżone ryzyko chorobowości i śmiertelności sercowo-naczyniowej w kolejnych 10 latach, co w pewnym stopniu odpowiada wzrastającemu poziomowi całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego oszacowanego w badaniach *Framingham* [45] czy *SCORE* [46]. Termin „dodane” zastosowano, aby podkreślić fakt, że we wszystkich kategoriach ryzyko względne jest wyższe niż przeciętne. Mimo że zastosowanie skategoryzowanej klasyfikacji dostarcza mniej precyzyjnych informacji niż dane uzyskane z równań opartych na zmiennych ciągłych, zaletą tego systemu jest prostota. W zaleceniach WHO/ISH z 2003 roku [47] jeszcze bardziej uproszczono to podejście, łącząc kategorie wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka, które podczas podejmowania decyzji terapeutycznych są traktowane podobnie. W aktualnych zaleceniach utrzymano rozróżnienie między kategoriami wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka, zachowując przez to odrębne miejsca dla prewencji wtórnej, czyli prewencji u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. U chorych w grupie bardzo wysokiego ryzyka całkowite ryzyko bywa

Ciśnienie tętnicze [mm Hg]					
Inne czynniki ryzyka, uszkodzenia narządowe lub choroby	Prawidłowe (SBP 120–129 lub DBP 80–84)	Wysokie prawidłowe (SBP 130–139 lub DBP 85–89)	Nadciśnienie stopnia 1. (SBP 140–159 lub DBP 90–99)	Nadciśnienie stopnia 2. (SBP 160–179 lub DBP 100–109)	Nadciśnienie stopnia 3. (SBP \geq 180 lub DBP \geq 110)
Brak dodatkowych czynników ryzyka	Ryzyko przeciętne	Ryzyko przeciętne	Niskie ryzyko dodane	Umiarkowane ryzyko dodane	Wysokie ryzyko dodane
1–2 czynniki ryzyka	Niskie ryzyko dodane	Niskie ryzyko dodane	Umiarkowane ryzyko dodane	Umiarkowane ryzyko dodane	Bardzo wysokie ryzyko dodane
3 lub więcej czynników ryzyka, zespół metaboliczny, uszkodzenia narządowe lub cukrzyca	Umiarkowane ryzyko dodane	Wysokie ryzyko dodane	Wysokie ryzyko dodane	Wysokie ryzyko dodane	Bardzo wysokie ryzyko dodane
Rozpoznana choroba układu sercowo-naczyniowego lub choroba nerek	Bardzo wysokie ryzyko dodane	Bardzo wysokie ryzyko dodane	Bardzo wysokie ryzyko dodane	Bardzo wysokie ryzyko dodane	Bardzo wysokie ryzyko dodane

SBP, systolic blood pressure, skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP, diastolic blood pressure, rozkurczowe ciśnienie tętnicze; NT, nadciśnienie tętnicze. Niskie, umiarkowane, wysokie i bardzo wysokie ryzyko odnosi się do ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego zakończonego lub niezakończonym zgonem w ciągu 10 lat. Termin „dodane” wskazuje, że we wszystkich kategoriach ryzyko jest wyższe niż przeciętne. Przerwana linia wskazuje, jak zmienia się definicja nadciśnienia tętniczego w zależności od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Rycina 1. Stratyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego w czterech kategoriach

Figure 1. Stratification of CV risk in four categories

znacznie wyższe niż w grupie wysokiego ryzyka, a stosowanie wielu leków może być konieczne niezależnie od wartości ciśnienia. Przerwana linia na rycinie 1 przedstawia wpływ oceny całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego na definicję nadciśnienia tętniczego, jeśli jest ono prawidłowo rozpatrywane jako wartość ciśnienia tętniczego, powyżej której leczenie przynosi więcej korzyści niż szkód [48].

W tabeli II przedstawiono najczęstsze elementy kliniczne, które należy uwzględnić podczas stratyfikacji ryzyka. Obejmują one czynniki ryzyka (dane demograficzne, antropometryczne, przedwczesne pojawienie się choroby układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie rodzinnym, ciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, stężenia glukozy i lipidów), ocenę uszkodzeń narządowych, a także rozpoznanie cukrzycy i chorób współistniejących, tak jak to przedstawiono w Zaleceniach z 2003 roku [3]. Należy jednak zwrócić uwagę na nowe zagadnienia:

1. Wymieniono zespół metaboliczny [49], ponieważ stanowi on grupę czynników ryzyka często powiązanych z wysokim ciśnieniem tętniczym i istotnie zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe. Zespołu metabolicznego nie traktuje się jako jednostki chorobowej o jednolitej patogenezie.

2. Nadal podkreśla się znaczenie rozpoznania uszkodzeń narządowych, ponieważ subkliniczne zmiany w pewnych narządach związane z nadciśnieniem tętniczym wskazują na progresję choroby układu sercowo-naczyniowego [50], co powoduje

istotne zwiększenie ryzyka w stosunku do tego, które wynika z samej obecności czynników ryzyka. Odrębną część (3.6) poświęcono subklinicznym uszkodzeniom narządowym. Przedstawiono dowody na zwiększenie ryzyka związane z subklinicznymi zmianami oraz uzasadnienie zaproponowanych wartości odcięcia.

3. Do grupy wskaźników uszkodzeń nerek włączono wartość klirensu kreatyniny oszacowaną na podstawie wzoru Cockrofta-Gaulta [51] oraz szybkość przesączania kłębuszkowego określoną na podstawie wzoru MDRD [52], ponieważ pojawiły się dowody, że wartości te stanowią bardziej precyzyjny wskaźnik ryzyka sercowo-naczyniowego towarzyszącego dysfunkcji nerek.

4. Obecnie uważa się, że w ocenie uszkodzeń narządowych należy uwzględnić mikroalbuminurię, ponieważ jej wykrycie jest łatwe i względnie tanie.

5. Koncentryczny przerost lewej komory uznano za parametr strukturalny serca powodujący bardzo istotne zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego.

6. Jeśli to możliwe, zaleca się ocenę uszkodzeń narządowych różnych tkanek (np. serca, naczyń krwionośnych, nerek, mózgu), ponieważ uszkodzenie wielonarządowe wiąże się z gorszym rokowaniem [53].

7. Podwyższona szybkość fali tętna została dodana do listy czynników wpływających na rokowanie jako wczesny wskaźnik sztywności dużych tętnic [54, 55], jednak z zastrzeżeniem, że jego dostępność w praktyce klinicznej jest ograniczona.

Tabela II. Czynniki wpływające na rokowanie
Table II. Factors influencing prognosis

Czynniki ryzyka	Subkliniczne uszkodzenia narządowe
<ul style="list-style-type: none"> • Wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego • Wartości ciśnienia tętna (u osób starszych) • Wiek (M > 55 lat; K > 65 lat) • Palenie tytoniu • Dyslipidemia <ul style="list-style-type: none"> — TC > 5,0 mmol/l (190 mg/dl) lub: — LDL-C > 3,0 mmol/l (115 mg/dl) lub: — HDL-C: M < 1,0 mmol/l (40 mg/dl), K < 1,2 mmol/l (46 mg/dl) lub: — TG > 1,7 mmol/l (150 mg/dl) • Stężenie glukozy w osoczu na czczo 5,6–6,9 mmol/l (102–125 mg/dl) • Nieprawidłowy wynik testu tolerancji glukozy • Otyłość brzuszna (obwód pasa > 102 cm [M], > 88 cm [K]) • Przedwczesna choroba układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie rodzinnym (M < 55 rż.; K < 65 rż.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Elektrokardiograficzne cechy przerostu LK (wskaźnik Sokolowa-Lyona > 38 mm; Cornell > 2440 mm × ms) lub: • Echokardiograficzne cechy przerostu LK^o (LVMI M ≥ 125 g/m², K ≥ 110 g/m²) • Pogrubienie ściany tętnicy szyjnej (IMT > 0,9 mm) lub blaszka miażdżycowa • Szybkość fali tętna mierzona między tętnicą szyjną a udową > 12 m/s • Wskaźnik kostka–ramię < 0,9 • Niewielkie zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu: M: 115–133 μmol/l (1,3–1,5 mg/dl) K: 107–124 μmol/l (1,2–1,4 mg/dl) • Niska oszacowana szybkość przesączania kłębuszkowego⁺ (< 60 ml/min/1,73 m²) lub klirens kreatyniny[#] (< 60 ml/min) • Mikroalbuminuria 30–300 mg/24 h lub stosunek wydalania albumina–kreatynina: ≥ 22 (M); lub ≥ 31 (K) mg/g kreatyniny
Cukrzyca	Rozpoznana choroba układu sercowo-naczyniowego lub choroba nerek
<ul style="list-style-type: none"> • Stężenie glukozy w osoczu na czczo ≥ 7,0 mmol/l (126 mg/dl) stwierdzone kilkakrotnie lub: • Stężenie glukozy w osoczu w teście tolerancji glukozy > 11,0 mmol/l (198 mg/dl) <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>Uwaga: Połączenie 3 z 5 następujących czynników ryzyka: otyłość brzuszna, podwyższenie stężenia glukozy w osoczu na czczo, BP ≥ 130/85 mm Hg, niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL i wysokie stężenie triglicerydów (definicje powyżej) wskazuje na obecność zespołu metabolicznego</p> </div>	<ul style="list-style-type: none"> • Choroba naczyń mózgowych: udar niedokrwienny; udar krwotoczny; przejściowe niedokrwienie mózgu • Choroba serca: zawał serca; dławica piersiowa; rewaskularyzacja naczyń wieńcowych; niewydolność serca • Choroba nerek: nefropatia cukrzycowa; niewydolność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy M > 133 mmol/l, K > 124 mmol/l); białkomocz (> 300 mg/24 godz.) • Choroba naczyń obwodowych • Zaawansowana retinopatia: krwotoki lub wysięki, obrzęk tarczy nerwu II

M, mężczyźni; K, kobiety; IMT, *intima-media thickness*, grubość kompleksu *intima-media*; BP, *blood pressure*, ciśnienie tętnicze; TG, triglicerydy; C, cholesterol; ^owg wzoru Cockcrofta-Gaulta; [#]wg wzoru MDRD; ⁺maksymalne ryzyko dla koncentrycznego przerostu lewej komory (LK): zwiększenie LVMI (indeks masy lewej komory, *left ventricle mass index*) przy stosunku grubość/promień ściany ≥ 0,42

8. Niski stosunek ciśnienia kostka–ramię (< 0,9) uwzględniono jako stosunkowo łatwy do uzyskania wskaźnik zmian miażdżycowych i zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego [56].

Zasada stratyfikacji całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego jako niezbędnego elementu oceny pacjenta z nadciśnieniem tętniczym została oczywiście utrzymana. Metoda tej oceny, polegająca na skalkulowaniu 10-letniego ryzyka incydentu sercowo-naczyniowego, którą przedstawiono na rycinie 1, została z korzyścią ulepszona w kilku punktach. Po pierwsze, do czynników determinujących

wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe dodano, obok cukrzycy i uszkodzeń narządowych, zespół metaboliczny. Po drugie, na rycinie 1 pojawiła się półkolista linia wyznaczająca granicę między nadciśnieniem a wartościami prawidłowymi, która doskonale obrazuje, że osoby z tym samym ciśnieniem mogą mieć różne rozpoznanie co do obecności nadciśnienia w zależności od oceny ryzyka sercowo-naczyniowego. I wreszcie autorzy wytycznych precyzyjniej wytłumaczyli, że określenie „ryzyko dodane” oznacza wzrost ryzyka w stosunku do osób w prawidłowym ciśnieniu, brakiem czynników ryzyka i w tej samej grupie wiekowej, a nie liczbo-

we ryzyko bezwzględne. Brak uwzględnienia kryterium wiekowego, tak jak to ma miejsce w modelu SCORE, był dotychczas istotnym mankamentem stratyfikacji ryzyka według ESH/ESC. Podane w zaleceniach z 2003 roku wartości liczbowe < 15%, 15–20%, 20–30% i > 30%, odpowiadające ryzyku sercowo-naczyniowemu od niskiego do bardzo wysokiego, mają oczywiście swoje uzasadnienie, ale tylko w przybliżeniu u osób po 50. roku życia. Bezwzględne ryzyko sercowo-naczyniowe u osoby bardzo młodej z ciężkim nadciśnieniem i dodatkowymi czynnikami ryzyka jest na ogół znacznie niższe niż 20%. Mimo to pacjent ten wymaga terapii hipotensyjnej, ponieważ ryzyko dodane jest bardzo duże, a leczenie ma zapobiec bardzo wysokiemu bezwzględniemu ryzyku sercowo-naczyniowemu w latach późniejszych.

Kolejną istotną zmianą w tym rozdziale jest obniżenie wartości nieprawidłowych cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL do poziomu odpowiednio > 5,0 mmol/l i 3,0 mmol/l tabeli czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, co odpowiada aktualnemu stanowi wiedzy kardiologicznej. Jednocześnie wśród czynników ryzyka sercowo-naczyniowego pominięto podwyższone stężenie białka C-reaktywnego.

Na liście uszkodzeń narządowych pojawiło się wiele nowych wykładników, co wiąże się z metodami badawczymi, które wychodzą stopniowo poza sferę badań naukowych (szybkość fali tętna) lub były dotychczas wykorzystywane przez angiologów (wskaźnik kostka–ramię) i nefrologów (klirens kreatyniny). Zagadnienie to zostało skomentowane w rozdziale „Badania dodatkowe”.

3. Ocena diagnostyczna

Celem procedur diagnostycznych jest: 1) ustalenie wartości ciśnienia tętniczego; 2) rozpoznanie wtórnych przyczyn nadciśnienia tętniczego; 3) ocena całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego poprzez poszukiwanie innych czynników ryzyka, uszkodzeń narządowych i chorób współistniejących lub towarzyszących stanów klinicznych.

Na procedury diagnostyczne składają się:

- powtarzane pomiary ciśnienia tętniczego;
- badanie podmiotowe;
- badanie przedmiotowe;
- badania laboratoryjne i pracowniane.

Niektóre z nich powinny stanowić część rutynowego postępowania u wszystkich pacjentów z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego; niektóre z nich są zalecane i mogą być powszechnie wykorzystywane w rozwiniętych systemach opieki zdrowotnej w Europie; niektóre natomiast są wskazane

Ramka 2. Pomiar ciśnienia tętniczego

Podczas pomiaru ciśnienia tętniczego należy zwrócić uwagę na to, aby:

- Przed rozpoczęciem pomiarów ciśnienia tętniczego pacjenci przebywali przez kilka minut w pozycji siedzącej w cichym pomieszczeniu
- Wykonać co najmniej dwa pomiary w odstępie 1–2-minutowym, a w razie dużych różnic w uzyskanych wartościach także dodatkowe pomiary
- Stosować mankiety o standardowym rozmiarze (12–13 cm długości i 35 cm szerokości), a w przypadku szerszego lub węższego obwodu ramienia — odpowiednio większy i mniejszy mankiety. U dzieci należy stosować mniejsze mankiety
- Mankiet znajdował się na wysokości serca niezależnie od pozycji pacjenta
- W celu określenia wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego przyjąć odpowiednio I i V (zniknięcie tonów) fazę Korotkowa
- Podczas pierwszej wizyty wykonać pomiar ciśnienia na obu ramionach w celu wykrycia ewentualnych różnic spowodowanych chorobą naczyń obwodowych — w takim przypadku jako wartość referencyjną należy przyjąć wartość wyższą
- U osób starszych, chorych na cukrzycę i inne schorzenia, w przebiegu których często może się pojawić hipotonia ortostatyczna lub się ją podejrzewa, pomiar ciśnienia tętniczego przeprowadzać 1 i 5 minut po przyjęciu pozycji stojącej
- Częstość rytmu serca mierzyć palpacyjnie (przynajmniej przez 30 s) u pacjenta w pozycji siedzącej po wykonaniu drugiego pomiaru ciśnienia tętniczego

tylko wtedy, gdy z badań rutynowych lub przebiegu klinicznego wynikają przesłanki do ich zastosowania.

3.1. Pomiar ciśnienia tętniczego (ramka 2 i 3)

3.1.1. *Standardowy lub gabinetowy pomiar ciśnienia tętniczego*

3.1.2. *Ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego (ABPM)*

3.1.3. *Domowe pomiary ciśnienia tętniczego*

Zasady pomiaru ciśnienia tętniczego nie zmieniły się w porównaniu z poprzednimi wytycznymi ESH. Należy podkreślić, że trzy proponowane me-

Ramka 3. Stanowisko ekspertów: ambulatoryjne i domowe pomiary ciśnienia tętniczego

Ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego (ABPM)

- Punktem odniesienia powinny być gabineutowe pomiary ciśnienia tętniczego, ale ambulatoryjne pomiary mogą pomóc lepiej przewidzieć ryzyko sercowo-naczyniowe, zarówno u pacjentów leczonych, jak i nieleczonych
- Prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego są różne w pomiarach gabinetowych i ambulatoryjnych (tab. V)
- 24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego należy rozważyć w szczególności gdy:
 - w trakcie tej samej wizyty lub różnych wizyt notuje się istotną różnicę wartości ciśnienia tętniczego mierzonych w gabinecie
 - w pomiarach gabinetowych wartości ciśnienia tętniczego są wysokie u osób cechujących się niskim całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym
 - istnieje znaczna różnica między wartościami ciśnienia tętniczego mierzonymi w gabinecie i w domu
 - podejrzewa się oporność na leczenie farmakologiczne
 - podejrzewa się epizody spadku ciśnienia, zwłaszcza u osób starszych i chorych na cukrzycę
 - u kobiet ciężarnych obserwuje się podwyższone wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych i podejrzewa się stan przedzucawkowy

Domowe pomiary ciśnienia tętniczego

- Samodzielne domowe pomiary ciśnienia tętniczego mają wartość kliniczną i wykazano ich znaczenie prognostyczne; pomiary te należy zalecić w celu:
 - uzyskania dokładniejszej informacji o efekcie hipotensyjnym leku przed kolejną dawką, a dzięki temu — o ciągłości efektu terapeutycznego w okresie między dawkami leków
 - poprawy przestrzegania przez pacjenta zaleceń lekarskich
 - wyjaśnienia wątpliwości dotyczących jakości technicznej/warunków środowiskowych danych z ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego
- Nie należy zalecać samodzielnych domowych pomiarów ciśnienia tętniczego, gdy:
 - wywołują lęk u pacjenta
 - powodują samodzielne modyfikacje schematu leczenia
- Prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych i domowych są różne (tab. V)

Tabela V. Wartości progowe ciśnienia tętniczego (mm Hg) do rozpoznania nadciśnienia tętniczego w różnych rodzajach pomiarów

Table V. Blood pressure thresholds (mm Hg) for definition of hypertension with different types of measurement

	SBP	DBP
Pomiar gabinetowy/standardowy	140	90
Pomiar 24-godzinny	125–130	80
Dzień	130–135	85
Noc	120	70
Pomiary domowe	130–135	85

SBP, *systolic blood pressure*, skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP, *diastolic blood pressure* rozkurczowe ciśnienie tętnicze

tody oceny ciśnienia wzajemnie się uzupełniają. Podstawą rozpoznania i weryfikacji skuteczności terapii są kilkukrotne pomiary w gabinecie lekarza lub pielęgniarki. W przypadku wątpliwości (dotyczących rozpoznania lub skuteczności terapii) lub wystąpienia objawów niepożądanych warto sięgnąć po 24-godzinne monitorowanie ciśnienia. Metody tej nie należy wykonywać w warunkach szpitalnych, a także należy być świadomym jej ograniczeń. Monitorowanie ambulatoryjne u niektórych chorych wywołuje znaczny stres, który może stać się przyczyną podwyższonego ciśnienia, może zaburzać sen, a także znacznie ograniczać codzienną aktywność. Pomiary domowe natomiast stanowią, w naszej opinii, znakomite narzędzie poprawiające współpracę z chorym, choć jak zwracają uwagę Autorzy wytycznych ESH/ESC, w niektórych przypadkach wymagają przygotowania chorego w zakresie techniki pomiaru, czy doboru zwalidowanego aparatu. Niestety, niektórzy pacjenci reagują na wynik pomiaru w sposób nieadekwatny, tzn. odstawiają leki lub zaczynają zażywać je w nadmiernych ilościach. Nie należy zlecać pomiarów domowych pacjentom, których cechuje zbyt wysoki poziom lęku związanego z chorobą.

3.1.4. Izolowane nadciśnienie tętnicze w pomiarach gabinetowych lub „nadciśnienie białego fartucha”

U niektórych pacjentów ciśnienie tętnicze w pomiarach gabinetowych jest zawsze podwyższone, natomiast ciśnienie mierzone automatycznie w ciągu dnia lub doby albo tradycyjną metodą w domu pozostaje w granicach wartości prawidłowych. Stan ten znany jest jako „nadciśnienie białego fartucha” [129], choć preferowanym jest bardziej opisowy termin „izolowane nadciśnienie w pomiarach gabinetowych”. Różnica między pomiarem gabinetowym a ambulatoryjnym nie koreluje ze wzrostem ciśnienia tętnicze-

go w pomiarach gabinetowych spowodowanym reakcją pacjenta na obecność lekarza lub pielęgniarki [130], która stanowi prawdziwy „efekt białego fartucha” [131, 132]. Niezależnie od terminologii obecnie wiadomo, że izolowane nadciśnienie w pomiarach gabinetowych może występować u około 15% populacji ogólnej i stanowić znaczącą część (około 1/3) przypadków rozpoznanego nadciśnienia tętniczego [106, 133, 134]. Udowodniono, że ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z izolowanym nadciśnieniem w pomiarach gabinetowych jest mniejsze niż u osób z podwyższonymi wartościami ciśnienia zarówno w pomiarach gabinetowych, jak i ambulatoryjnych [90, 92, 106, 133–138]. W niektórych badaniach stwierdzono, że zaburzenie to wiąże się z występowaniem u tych pacjentów większych uszkodzeń narządowych i nieprawidłowości metabolicznych niż u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, co sugeruje, że zjawisko to może nie być zupełnie nieszkodliwe [133]. Niekorzystny wpływ prognostyczny tego zjawiska jest mniej jednoznaczny, gdy dane skoryguje się odpowiednio względem wieku i płci [92, 106, 133, 138]. Jednak w jednym z raportów stopień zależności między izolowanym nadciśnieniem tętniczym w pomiarach gabinetowych i częstością incydentów sercowo-naczyniowych był pośredni między występującym u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i osób z nadciśnieniem w pomiarach gabinetowych i poza gabinetem lekarskim [133].

Trudno jest przewidzieć, u których spośród pacjentów z podwyższonymi wartościami ciśnienia w pomiarach gabinetowych zostanie zidentyfikowane izolowane nadciśnienie tętnicze w pomiarach gabinetowych. Częściej stwierdza się je w przypadku nadciśnienia 1. stopnia u kobiet, w starszym wieku, u osób niepalących, u pacjentów z nadciśnieniem nowo rozpoznany i w sytuacji, gdy liczba gabinetowych pomiarów ciśnienia tętniczego jest niewielka [75]. Izolowane nadciśnienie w pomiarach gabinetowych należy rozpoznać, gdy wartości ciśnienia tętniczego mierzonego w gabinecie wynoszą 140/90 mm Hg lub więcej podczas przynajmniej 3 różnych wizyt, natomiast ciśnienia średnie uzyskane w monitorowaniu 24-godzinnym i w ciągu dnia mieszczą się w granicach wartości prawidłowych. Rozpoznanie można także oprzeć na wartościach pochodzących z domowych pomiarów, gdy średnia z kilku pomiarów wykonanych w domu jest mniejsza niż 135/85 mm Hg, a w pomiarach gabinetowych większa lub równa 140/90 mm Hg.

Stwierdzenie rozbieżności między pomiarem w gabinecie lekarskim a pomiarami domowymi lub ABPM stanowi zawsze problem w codziennej praktyce. Pojawiają się bowiem pytania, który z pomia-

rów jest wiarygodny i czy wdrażając leczenie nie sprawimy pacjentowi więcej szkód niż korzyści. Należy pamiętać, że w większości przypadków wizyta u lekarza jest stresem dla pacjenta i może prowadzić do wzrostu ciśnienia tętniczego. Stworzenie odpowiedniej atmosfery poprzez okazanie empatii to równie istotne elementy w prawidłowym rozpoznaniu nadciśnienia jak właściwy dobór mankietu, sprawny aparat i kilkukrotne pomiary. Pośpiech, przedmiotowe traktowanie pacjenta, „straszenie go” pojawieniem się nadciśnienia jako konsekwencji otyłości, palenia tytoniu czy niewłaściwego trybu życia, są częstymi przyczynami znacznego wzrostu ciśnienia. W każdym przypadku podejrzenia nadciśnienia „białego fartucha” należy wykonać ABPM lub — jeśli to niemożliwe — zalecić pomiary domowe ciśnienia.

3.1.5. Izolowane nadciśnienie tętnicze w pomiarach ambulatoryjnych lub nadciśnienie maskowane

Opisano także zjawisko odwrotne do „nadciśnienia białego fartucha” — u osób z prawidłowym ciśnieniem w pomiarach gabinetowych (< 140/90 mm Hg) mogą wystąpić podwyższone wartości ciśnienia w monitorowaniu ambulatoryjnym (ABPM) lub pomiarach domowych, czyli stan określany jako „izolowane nadciśnienie w pomiarach ambulatoryjnych” lub „nadciśnienie maskowane” [92, 95, 106, 132–134, 137, 139–141]. Częstość tego typu nadciśnienia tętniczego w populacji ogólnej jest podobna do częstości izolowanego nadciśnienia w pomiarach gabinetowych [106, 133, 134, 141]. Obliczono, że do tej kategorii może należeć około 1 na 7 lub 8 osób z prawidłowym ciśnieniem w pomiarach gabinetowych [133]. Mimo że informacje na temat utrzymywania się tego stanu w czasie są ograniczone [142], u pacjentów tych stwierdza się częstsze niż przeciętnie występowanie uszkodzeń narządowych [139] i metabolicznych czynników ryzyka [133] w porównaniu z osobami z całkowicie prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Istnieją badania sugerujące, że nadciśnienie maskowane zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe, które wydaje się zbliżone do ryzyka występującego u osób z nadciśnieniem tętniczym w pomiarach wykonywanych w gabinecie i poza nim [92, 106, 133, 134, 137, 141].

Izolowane nadciśnienie w pomiarach ABPM jest stosunkowo nowym zjawiskiem związanym z upowszechnieniem w badaniach naukowych tej metody pomiaru. W zaleceniach ESH/ESC z 2003 roku nie było na ten temat wzmianki. Mimo sugestii, że częstość nadciśnienia maskowanego jest taka sama jak nadciśnienia „białego fartucha”, praktycznie będzie

ono rzadko rozpoznawane, ponieważ brakuje wskazań na temat mierzenia ABPM u osób z prawidłowym ciśnieniem w pomiarach gabinetowych. Nic nie wskazuje również, by ta metoda pomiaru mogła być stosowana do badań przesiewowych. Podejrzenie nadciśnienia maskowanego skłania także do oceny technicznej aparatu używanego w gabinecie lekarskim (możliwość zaniżania wartości ciśnienia przez sfigmomanometr).

3.1.6. Ciśnienie tętnicze podczas wysiłku fizycznego i w warunkach stresu

W celu oceny reakcji presyjnej na czynniki stymulujące oraz potencjalnego znaczenia klinicznego tego zjawiska stosowano zarówno bodźce fizyczne, jak i psychiczne. Stres fizyczny obejmuje aktywne ćwiczenia fizyczne (dynamiczne lub statyczne) oraz pasywny stres fizyczny, na przykład test presyjny zimna. Stres psychiczny wywoływano, stawiając badanego przed koniecznością rozwiązywania zadań matematycznych i problemów natury technicznej lub decyzyjnej [143].

Wszystkie bodźce stresowe podwyższają ciśnienie tętnicze, a zmienną indywidualną reakcją presyjną uznaje się za czynnik predykcyjny nowo rozpoznanego nadciśnienia, uszkodzeń narządowych, incydentów sercowo-naczyniowych lub zgonu.

Dane dotyczące prognozowania wystąpienia nadciśnienia tętniczego w przyszłości są sprzeczne [144]. W niektórych badaniach opisywano istotne i niezależne ryzyko rozwoju nadciśnienia u osób wykazujących nieproporcjonalną reakcję presyjną na wysiłek fizyczny [145], a u urzędników państwowych płci męskiej reakcje ciśnienia tętniczego na stres psychiczny pozwalały przewidywać wartości ciśnienia tętniczego w przyszłości oraz rozwój nadciśnienia w ciągu 10-letniej obserwacji [146]. Jednak różnice w reakcji presyjnej na stres psychiczny tylko w niewielkim stopniu tłumaczyły różnice w przyszłych wartościach ciśnienia tętniczego, a w innych badaniach [147] w ogóle nie wykazano takiej zależności.

W przypadku uszkodzeń narządowych w większości badań przeprowadzonych wśród osób z prawidłowym i podwyższonym ciśnieniem po odpowiednim skorygowaniu względem spoczynkowego ciśnienia tętniczego nie stwierdzono istotnego związku między efektem presyjnym dynamicznych ćwiczeń a przerostem lewej komory [148–154], jednak w ostatnim doniesieniu zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego między stanem spoczynku a stanem submaksymalnego wysiłku okazała się silnym predyktorem przerostu lewej komory u osób w stanie przednadciśnieniowym [155].

Problem reakcji presyjnej w odpowiedzi na wysiłek fizyczny jest stosunkowo nowym zagadnieniem, nieobecny w poprzednich zaleceniach. Z obszernego omówienia dotychczasowego stanu wiedzy na temat wzrostu ciśnienia tętniczego w czasie wysiłku wynika, że wartość predykcyjna tego zjawiska co do ryzyka sercowo-naczyniowego i dalszego rozwoju nadciśnienia jest niepewna i trudna w praktyce do interpretacji. Zalecenia nie wspominają natomiast o praktycznym aspekcie tego zagadnienia, jakim może być nadmierny wzrost ciśnienia tętniczego podczas wysiłku fizycznego u pacjenta z niedostatecznie kontrolowanym w ciągu całej doby nadciśnieniem, np. w godzinach rannych u pracownika fizycznego, który otrzymuje lek raz na dobę z zaleceniem całodobowej kontroli ciśnienia tętniczego lub odwrotnie — u osoby trenującej wieczorem. Wydaje się, że próba wysiłkowa oceniająca reakcję presyjną na wysiłek fizyczny wykonana u takich osób może pomóc w ustaleniu optymalnej częstości i pory podawania leków hipotensyjnych.

Naszym zdaniem brakuje jednak podstaw, by zalecać wykonywanie próby wysiłkowej w celu rozpoznania nadciśnienia lub rutynowej oceny skuteczności jego leczenia.

3.1.7. Centralne ciśnienie tętnicze

Ciśnienie skurczowe oraz ciśnienie tętna w aorcie (tj. ciśnienie wywierane na poziomie serca, mózgu i nerek) może się różnić od ciśnienia w tętnicy ramiennej w konwencjonalnym pomiarze z powodu zmiennego nakładania się nadchodzących i odbitych fal ciśnienia w drzewie tętniczym [162]. Co więcej, od dawna twierdzi się, że leki hipotensyjne mogą odmiennie wpływać na centralne ciśnienia skurczowe i ciśnienie tętna [163]. Potrzeba przeprowadzania inwazyjnych pomiarów ograniczała możliwości badania tego zagadnienia. Jednak ostatnio opisano metodę nieinwazyjnego szacowania ciśnienia tętniczego w aorcie poprzez obliczanie „indeksu wzmocnienia” z kształtu ciśnienia fali tętna zanotowanego w tętnicy obwodowej [164, 165]. Użycie tej metody potwierdziło, że wpływ leków hipotensyjnych na centralne ciśnienie skurczowe i ciśnienie tętna rzeczywiście nie zawsze odpowiada wpływowi obserwowanemu na poziomie tętnicy ramiennej [166, 167]. Co więcej, z dużego badania przeprowadzonego w ramach randomizowanej próby klinicznej wynika, że centralne ciśnienie tętna ocenione na podstawie „indeksu wzmocnienia” wykazuje istotny związek z incydentami sercowo-naczyniowymi [166]. Rola prognostyczna ciśnienia centralnego w porównaniu z ciśnieniem obwodowym wymaga jednak jeszcze potwierdzenia w kolejnych dużych badaniach obserwacyjnych i interwencyjnych.

Po opublikowaniu wyników badania CAFE tematyka centralnego ciśnienia tętniczego stała się bardzo popularna w badaniach naukowych w hipertensjologii. Choć znaczenie patofizjologiczne i rokownicze ciśnienia centralnego jest bardzo duże, ta metoda pomiaru pozostanie zapewne długo w sferze badań klinicznych, a w przyszłości będzie służyć do ustalenia wyjściowego stosunku ciśnienia obwodowego i centralnego, a nie do stałej kontroli ciśnienia. Najistotniejszym, ze względów praktycznych, aspektem badań nad ciśnieniem centralnym będzie ustalenie, które leki hipotensyjne bardziej efektywnie obniżają ciśnienie centralne w porównaniu z ciśnieniem obwodowym, podlegającym naszej stałej ocenie. Leki takie mogą mieć większe znaczenie w terapii hipotensyjnej. Nie można wykluczyć, że mimo wyników badania CAFE (większa efektywność amlodypiny i perindoprilu) różnice w tym względzie między lekami w monoterapii nie będą istotne, a efektywność obniżania ciśnienia centralnego przez dany lek okaże się zmienna osobniczo. W takim wypadku metoda oceny nieinwazyjnej ciśnienia centralnego będzie służyć do takiej oceny u konkretnych pacjentów.

3.2. Wywiad rodzinny i kliniczny (ramka 4)

3.3. Badanie przedmiotowe (ramka 5)

3.4. Badania dodatkowe (ramka 6)

Zmiany w tym rozdziale są konsekwencją uwzględnienia w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego zespołu metabolicznego oraz nowych wykładników uszkodzeń narządowych o charakterze naczyniowym. W badaniu przedmiotowym podkreślono konieczność zwrócenia uwagi na objawy otyłości brzusznej, podstawowej składowej zespołu metabolicznego. W badaniach laboratoryjnych do wymaganego panelu badań gospodarki lipidowej dodano stężenie cholesterolu frakcji LDL (lepszy parametr oceny ryzyka i leczenia niż całkowite stężenie cholesterolu). W ocenie funkcji nerek obok stężenia kreatyniny w surowicy zalecono oszacowanie klirensu kreatyniny według wzoru Cockrofta-Gaulta lub szybkości przesączania kłębuszkowego według wzoru MDRD, w celu wykrycia wczesnych wykładników dysfunkcji nerek. Ma to znaczenie w rokowaniu i daje dodatkowe wskazówki terapeutyczne. Rozszerzono również listę rekomendowanych badań diagnostycznych, służących ocenie subklinicznych uszkodzeń narządowych o wskaźnik ciśnienia kostka–ramię (ocena miażdżycy tętnic kończyn dolnych) i pomiar szybkości fali tętna w aorcie (ocena podatności dużych naczyń). Widać wyraźnie słusze starania o bardziej kompleksową ocenę pacjenta z nad-

Ramka 4. Zalecenia dotyczące wywiadu rodzinnego i klinicznego

1. Czas utrzymywania się podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego i uprzednio stwierdzone wartości ciśnienia
2. Wskaźniki nadciśnienia wtórnego:
 - a) choroby nerek w wywiadzie rodzinnym (wielotorbielowatość nerek)
 - b) choroby nerek, zakażenia układu moczowego, krwimocz, nadużywanie leków przeciwbólowych (choroby miększu nerek)
 - c) przyjmowanie leków/innych substancji: doustne leki antykoncepcyjne, lukrecja, karbenoksolon, krople do nosa, kokaina, amfetaminy, steroidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, erytropoetyna, cyklosporyna
 - d) napadowe pocenie się, bóle głowy, lęk, kołatanie serca (guz chromochłonny)
 - e) napadowe osłabienie siły mięśni i skurcze mięśniowe (aldosteronizm)
3. Czynniki ryzyka:
 - a) nadciśnienie tętnicze i choroby sercowo-naczyniowe w wywiadzie rodzinnym i osobistym
 - b) dyslipidemia w wywiadzie rodzinnym i osobistym
 - c) cukrzyca w wywiadzie rodzinnym i osobistym
 - d) palenie tytoniu
 - e) dieta
 - f) otyłość; stopień aktywności fizycznej
 - g) chrapanie, bezdech podczas snu (informacje należy także uzyskać od partnera)
 - h) osobowość
4. Objawy uszkodzeń narządowych:
 - a) mózg i oczy: bóle głowy, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, przejściowe niedokrwienie mózgu, ubytek czuciowy lub ruchowy
 - b) serce: kołatania serca, ból w klatce piersiowej, duszności, obrzęki kończyn dolnych
 - c) nerki: uczucie pragnienia, poliuria, nokturia, krwimocz
 - d) tętnice obwodowe: zimne kończyny, chromanie przestankowe
5. Uprzednio stosowane leczenie przeciwnadciśnieniowe:
 - a) stosowane leki, ich skuteczność i działania niepożądane
6. Czynniki osobiste, rodzinne i środowiskowe

ciśnieniem tętniczym, u którego, na ogół, podwyższone wartości ciśnienia są tylko jednym z elementów zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Ramka 5. Badanie przedmiotowe w kierunku wtórnych przyczyn nadciśnienia tętniczego, uszkodzeń narządowych i otyłości brzusznej

Objawy sugerujące wtórne przyczyny nadciśnienia i uszkodzenia narządowe

- Cechy zespołu Cushinga
- Skórne objawy neurofibromatozy (guz chromochłonny)
- Powiększone nerki w badaniu palpacyjnym (nerki wielotorbielowate)
- Szmer w badaniu osłuchowym jamy brzusznej (nadciśnienie naczyniowo-nerkowe)
- Szmer w okolicy przedsercowej lub w klatce piersiowej (koarktacja aorty lub choroby aorty)
- Zmniejszone lub opóźnione tętno na tętnicy udowej i obniżone ciśnienie w tętnicy udowej (koarktacja aorty, choroby aorty)

Objawy uszkodzeń narządowych

- Mózg: szmer nad tętnicami szyjnymi, ubytki ruchowe lub czuciowe
- Siatkówka: nieprawidłowości w badaniu dna oka
- Serce: położenie i charakterystyka uderzenia koniuszkowego, zaburzenia rytmu, trzeci lub czwarty ton serca (galop komorowy), trzeszczenia nad polami płucnymi, obrzęki obwodowe
- Tętnice obwodowe: brak, osłabienie lub asymetria tętna, zimne kończyny, niedokrwiennie zmiany na skórze
- Tętnice szyjne: szmer skurczowe

Cechy otyłości brzusznej

- Masa ciała
- Zwiększony obwód pasa (w pozycji stojącej): M > 102 cm; K > 88 cm
- Zwiększony wskaźnik masy ciała (BMI) [masa ciała (kg)/wzrost (m)²]
- Nadwaga ≥ 25 kg/m²; otyłość ≥ 30 kg/m²

3.5. Analiza genetyczna

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie rodzinnym często stwierdza się podwyższone wartości ciśnienia, co sugeruje, że czynniki wrodzone przyczyniają się do patogenezy tego zaburzenia. Nadciśnienie tętnicze pierwotne jest bardzo heterogenną jednostką chorobową, w której rolę odgrywa wieloczynnikowa etiologia i zaburzenia wielogenowe [174, 175]. Warianty niektórych genów mogą uwrażliwić jednostkę na pewne czynniki środowiskowe. Rozpoznano mutacje w genach kodujących główne systemy kontrolujące ciśnienie

Ramka 6. Badania dodatkowe

Badania rutynowe

- Glukoza na czczo
- Cholesterol całkowity w surowicy
- Cholesterol frakcji LDL w surowicy
- Cholesterol frakcji HDL w surowicy
- Triglicerydy w surowicy na czczo
- Potas w surowicy
- Kwas moczowy w surowicy
- Kreatynina w surowicy
- Szacowany klirens kreatyniny (wg wzoru Cockrofta-Gaulta) lub szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR) (wg wzoru MDRD)
- Hemoglobina i hematokryt
- Badanie ogólne moczu (uzupełnione testem paskowym w kierunku mikroalbuminurii i badanie mikroskopowe)
- Elektrokardiogram

Badania zalecane

- Badanie echokardiograficzne
- USG tętnic szyjnych
- Badanie ilościowe białka w moczu (w przypadku dodatniego wyniku testu paskowego)
- Wskaźnik ciśnienia kostka–ramię
- Badanie dna oka
- doustny test obciążenia glukozą (przy stężeniu glukozy na czczo > 5,6 mmol/l (100 mg/dl))
- Domowe pomiary ciśnienia i 24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego (ABPM)
- Pomiar prędkości fali tętna (jesli jest możliwy)

Badania rozszerzone (w ośrodkach specjalistycznych)

- Bardziej szczegółowe poszukiwanie uszkodzeń mózgowych, serca, nerek i naczyniowych; konieczne w nadciśnieniu powikłanym
- Poszukiwanie wtórnych przyczyn nadciśnienia tętniczego w przypadkach nieprawidłowości w badaniu podmiotowym, przedmiotowym lub w badaniach rutynowych: pomiary stężeń reniny, aldosteronu, kortykosteroidów i katecholamin w osoczu i/lub moczu; arteriografia; USG nerek i nadnerczy; tomografia komputerowa; rezonans magnetyczny

tętnicze, jednak ich dokładna rola w patogenezie nadciśnienia pierwotnego nadal pozostaje niejasna. Predyspozycja genetyczna pacjenta może jednak oddziaływać na enzymy metabolizujące leki przeciwnadciśnieniowe, a to z kolei może wpływać na ich skuteczność i działania niepożądane. Pojawiają

się przykłady (ostatnio podsumowane) badań farmakogenetycznych i farmakogenomicznych dotyczących tych zagadnień [176]. Co więcej, opisano kilka rzadkich form monogenowych nadciśnienia tętniczego, takich jak aldosteronizm leczony glikokortykosteroidami, zespół Liddle'a i inne, w których pojedyncza mutacja genu w pełni tłumaczy patogenezę nadciśnienia i określa najskuteczniejszy sposób leczenia [177].

O wpływie genów na wysokość ciśnienia tętniczego świadczą wyniki badań rodzin, które wskazały na związek między ciśnieniem tętniczym u rodziców i dzieci oraz między rodzeństwem. Ogólny wniosek sprowadza się do stwierdzenia, że im bliższy stopień pokrewieństwa między osobami, tym bardziej zbliżone wartości ciśnienia. Szacuje się, że zmienność ciśnienia tętniczego przypisana wszystkim czynnikom genetycznym waha się od 20% w badaniach rodzin wielopokoleniowych do 60% w badaniach bliźniąt, dlatego też dodatni wywiad rodzinny w kierunku nadciśnienia jest najważniejszym czynnikiem predysponującym do jego wystąpienia. Zbliżony do normalnego rozkład ciśnienia tętniczego w populacji wyraźnie wskazuje na wieloczynnikowe uwarunkowanie pierwotnego nadciśnienia, gdzie dopiero łączne działanie czynników genetycznych oraz środowiskowych prowadzi do podwyższenia jego wartości oraz do rozwoju powikłań narządowych. Z punktu widzenia genetyki, samoistne nadciśnienie tętnicze nie może być więc postrzegane jako jednorodna jednostka chorobowa, lecz jako zbiór niezbyt dobrze zdefiniowanych zespołów, których wspólnym mianownikiem jest podwyższone ciśnienie. Dlatego dopiero działanie produktów kilku określonych alleli genów kandydatów w niekorzystnych warunkach środowiskowych prowadzi będzie do trwałego podwyższenia ciśnienia tętniczego.

3.6. Poszukiwanie subklinicznych uszkodzeń narządowych (ramka 7)

Sądzymy, że poszukiwanie subklinicznych uszkodzeń narządowych należy uznać za celowe, jeśli stwierdzenie ich obecności wpłynie na postępowanie lekarza. Jeśli mamy do czynienia z pacjentem, którego profil ryzyka sprawia, że powinniśmy go aktywnie leczyć, to poszukiwanie kolejnych argumentów za leczeniem w postaci np. przerostu ściany naczyń, nie ma większego uzasadnienia. Jeśli natomiast ryzyko powikłań oceniane na

Ramka 7. Stanowisko ekspertów: Poszukiwanie subklinicznych uszkodzeń narządowych

Z powodu wagi subklinicznych uszkodzeń narządowych jako pośredniego stadium w rozwoju choroby naczyniowej oraz jako determinanty całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego należy dokładnie poszukiwać objawów zajęcia narządów przy użyciu odpowiednich technik:

- 1. Serce** — badanie elektrokardiograficzne powinno być częścią każdej rutynowej oceny pacjentów z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego. Przeprowadza się je w celu wykrycia przerostu lewej komory, śladów „przeciążenia”, zmian niedokrwiennej i zaburzeń rytmu serca. Badanie echokardiograficzne jest zalecane, gdy za przydatne uznaje się bardziej szczegółowe poszukiwanie przerostu lewej komory. Podczas tego badania można określić geometrię lewej komory (przerost koncentryczny czy ekscentryczny, koncentryczny remodeling), przy czym przerost koncentryczny wiąże się z gorszym rokowaniem. Można także ocenić dysfunkcję rozkurczową przez pomiar transmitralnej prędkości przepływu krwi w badaniu dopplerowskim.
- 2. Naczynia krwionośne** — badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych zaleca się także w sytuacjach, gdy przydatne jest wykrycie przerostu ściany naczyń lub bezobjawowej miażdżycy. Sztywność dużych tętnic (prowadząca do izolowanego nadciśnienia skurczowego u starszych osób) można ocenić, mierząc prędkość fali tętna. Gdyby jego dostępność była większa, pomiar ten mógłby być zalecany większej liczbie pacjentów. Niski wskaźnik ciśnienia kostka–ramię sygnalizuje zaawansowaną chorobę naczyń obwodowych.
- 3. Nerka** — rozpoznanie uszkodzenia nerek związanego z nadciśnieniem tętniczym opiera się na wykryciu obniżenia funkcji nerek lub podwyższonego wydalania albumin z moczem. W rutynowym postępowaniu powinno się oszacować szybkość przesączania kłębuszkowego (ze wzoru MDRD uwzględniającego także wiek, płeć, rasę) lub klirensu kreatyniny (ze wzoru Cockrofta-Gaulta uwzględniającego także masę ciała) na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy. U wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym należy także wykonać test paskowy na obecność białka wydalonego

z moczem. U pacjentów z ujemnym wynikiem testu paskowego należy określić obecność albuminurii niewielkiego stopnia (mikroalbuminurii) w próbce moczu i odnieść ją do wydalania kreatyniny z moczem.

4. **Badanie dna oka** — badanie to zaleca się wyłącznie u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym. Wynika to z faktu, że łagodne zmiany w siatkówce są w większości przypadków niespecyficzne, oprócz grupy młodych chorych. W przeciwieństwie do tego krwotoki, wysięki i obrzęk tarczy nerwu II, występujące tylko w ciężkim nadciśnieniu, wiążą się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.
5. **Mózg** — nieme zawały mózgu, zawały lakunarne, mikrokrwawienia i ubytki istoty białej — często występujące zmiany u chorych z nadciśnieniem tętniczym — można wykryć przy użyciu rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej. Jednak dostępność i koszty uniemożliwiają szersze stosowanie tych metod. U starszych osób z nadciśnieniem tętniczym do wykrywania początkowych zaburzeń funkcji umysłowych można zastosować testy funkcji poznawczych.

W tabeli IV podsumowano dostępność, wartość prognostyczną i koszt procedur służących do wykrywania subklinicznych uszkodzeń narządowych

podstawie obecności czynników ryzyka i wartości ciśnienia jest niskie i zastanawiamy się nad koniecznością rozpoczęcia terapii, to warto ocenić obecność subklinicznych uszkodzeń. W takim przypadku stwierdzenie obecności np. przerostu warstwy *intima-media*, mikroalbuminurii lub przerostu lewej komory serca, spowoduje zmianę klasyfikacji ryzyka i przyspieszy decyzję o terapii. W pełni popieramy stanowisko wytycznych ESH/ESC, aby u wszystkich chorych oceniać funkcję nerek, natomiast ocena obecności uszkodzeń w obrębie mózgu u pacjentów bez zaburzeń pamięci, zachowania lub objawów neurologicznych jest niepotrzebna. W pierwszym przypadku, jeśli stwierdzamy niewydolność nerek lub mikroalbuminurię wpłynie to na wybór terapii (inhibitory konwertazy angiotensyny [ACE, *angiotensin converting-enzyme*]), a w drugim obecność zawałów lakunarnych nie będzie miała większego znaczenia dla wyboru terapii.

4. Dane naukowe dotyczące postępowania terapeutycznego w nadciśnieniu tętniczym

4.4. Badania oparte na „twardych” punktach końcowych porównujące różne schematy aktywnego leczenia

4.4.4. Antagoniści receptora angiotensynowego a inne leki

Ostatnio wysunięto przypuszczenie, że antagoniści receptora angiotensynowego w mniejszym stopniu chronią przed zawałem serca niż inne leki przeciwnadciśnieniowe [336]. Nie potwierdzono tego jednak w ostatnio opublikowanych szczegółowych metaanalizach, w których częstość zawałów serca jest podobna do częstości obserwowanej podczas stosowania innych leków [337, 338]. Nie są dostępne bezpośrednie porównania korzystnych efektów terapii za pomocą antagonistów receptora angiotensynowego i inhibitorów ACE (grupa leków przeciwdziałających sercowo-naczyniowemu wpływowi układu renina—angiotensyna—aldosteron) w zakresie zarówno ogólnych, jak i szczegółowych wyników leczenia w nadciśnieniu tętniczym. Z tego powodu wyniki trwającego dużego badania, przeprowadzanego u chorych z nadciśnieniem tętniczym i z prawidłowymi wartościami ciśnienia, należącymi do grupy wysokiego ryzyka, przydzielonych metodą randomizacji do grupy leczonej ramiprilem lub telmisartanem (ONTARGET), będą bardzo istotne [339]. Porównawcze badania randomizowane w niewydolności serca lub u pacjentów po zawale serca z dysfunkcją lewej komory nie wykazały istotnych różnic w zakresie częstości udarów mózgu, głównych incydentów wieńcowych i niewydolności serca pod wpływem stosowania inhibitorów ACE w porównaniu z antagonistami receptora angiotensynowego [340–342]. Ostatnio w przeprowadzonej przez BPLTT analizie metaregresji wskazano, że antagoniści receptora angiotensynowego charakteryzują się takim samym, zależnym od ciśnienia tętniczego, korzystnym wpływem na incydenty wieńcowe, jak inhibitory ACE, chociaż w przypadku inhibitorów ACE może występować niewielki wpływ niezależny od ciśnienia tętniczego [329].

W ciągu ostatnich 3 lat ukazały się metaanalizy sugerujące niekorzystny lub mniej korzystny wpływ sartanów w porównaniu z inhibitorami ACE na ryzyko zawału serca. Były one szeroko dyskutowane na sympozjach naukowych. Autorzy zaleceń już we wstępie zaznaczyli, że metaanalizy, które nie są poparte wynikami pojedynczych ran-

domizowanych badań klinicznych, nie będą miały kluczowego znaczenia w tworzeniu rekomendacji. Konsekwentnie zatem uznali, że nie są one dostatecznym powodem odmowy sartanom statusu leków pierwszego rzutu na równi z innymi podstawowymi grupami leków hipotensyjnych. Należy się zgodzić z tym stanowiskiem. Po pierwsze, metaanalizy porównujące wpływ sartanów i inhibitorów ACE na ryzyko zawału serca dały sprzeczne wnioski. Po drugie, w większości wykorzystywały one badania kliniczne u pacjentów z niewydolnością krążenia, chorobą niedokrwienną serca lub nefropatią cukrzycową, a nie z nadciśnieniem bez powikłań sercowo-naczyniowych, ponieważ takich badań jest mało. Po trzecie, należy przypuszczać, że zauważony w jednej z ostatnich metaanaliz dodatkowy efekt pozahipotensyjny inhibitorów ACE, którego pozbawione są sartany, związany zapewne z działaniem śródbłonkowym, w praktyce klinicznej u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym będzie z powodzeniem rekompensowany przez dobrą tolerancję i skuteczność hipotensyjną sartanów. Z drugiej strony, choć z punktu widzenia efektu populacyjnego bardzo dobra tolerancja sartanów sprawia, że korzystniejszy wpływ inhibitorów ACE na śródbłonek może mieć mniejsze znaczenie, tym niemniej z punktu widzenia indywidualnego chorego, który dobrze toleruje stosowanie inhibitorów ACE, nie można bagatelizować korzystnego działania bradykininowego tych leków.

Należy w tym miejscu podkreślić, że zalecenia ESH/ESC mają raczej charakter stanowiska niż wytycznych i powstawały na zasadzie konsensusu autorów. Większość wytycznych przygotowywanych w ostatnich latach dąży do usystematyzowania siły rekomendacji w zależności od siły dowodów naukowych i metaanalizy są wyżej cenione niż wyniki pojedynczych badań. Tym niemniej w opisanym przypadku, istnieje kilka metaanaliz, których wyniki są sprzeczne.

W powszechnej opinii pozycja sartanów w terapii hipotensyjnej zostanie ostatecznie wyjaśniona po zakończeniu badania ONTARGET, które porównuje odległe efekty terapii hipotensyjnej inhibitorem ACE (ramipril) i sartanem (telmisartan). Istnieją jednak wątpliwości, czy ewentualne korzystne dla telmisartanu wyniki tego badania można będzie przenieść na całą klasę sartanów, ponieważ telmisartan jako jedyny lek z tej grupy posiada dodatkowe właściwości aktywowania receptorów jądrowych PPAR- γ (*peroxisome proliferator activated receptor*), co może rekompensować dodatkowy efekt bradykininowy inhibitorów ACE.

4.4.5. Badania z zastosowaniem β -adrenolityków

Ostatnio podważano korzyści leczenia β -adrenolitykami w porównaniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi na podstawie wyników dwóch dużych badań randomizowanych — LIFE [332] i ASCOT [330] — w których wykazano przewagę antagonisty receptora angiotensynowego i antagonisty wapnia nad leczeniem rozpoczętym przy użyciu β -adrenolityku, przynajmniej w zakresie częstości udarów mózgu (LIFE) lub udarów mózgu i śmiertelności (ASCOT). Te dwa duże badania wpłynęły w dużym stopniu na ostatnio przeprowadzoną metaanalizę [343], na podstawie której stwierdzono, że rozpoczęcie leczenia β -adrenolitykiem w porównaniu z innymi lekami jest mniej korzystne w zakresie prewencji udaru mózgu, jednak nie w zakresie prewencji zawału serca i zmniejszenia śmiertelności. Na podstawie podobnej metaanalizy *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) w Wielkiej Brytanii zalecił, by stosować β -adrenolityki jako leki przeciwnadciśnieniowe czwartego wyboru [344]. Wnioski te należy traktować z uwagą, ale i krytycznie. Zarówno w badaniu LIFE, jak i ASCOT schemat leczenia zakładał wczesne zastosowanie terapii skojarzonej, więc ogromna większość pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej β -adrenolitykiem w rzeczywistości otrzymywała leczenie skojarzone β -adrenolitykiem i diuretykiem tiazydowym. Podobne połączenie leków często stosowano w grupie leczonej chlortalidonem w badaniu ALLHAT [322], w którym nie stwierdzono mniejszej skuteczności tego leczenia nawet w zakresie prewencji udaru mózgu. W badaniu INVEST [331] strategii leczniczej opartej na rozpoczęciu terapii β -adrenolitykiem, po którym u większości chorych dodano diuretyk tiazydowy, towarzyszyła podobna częstość zarówno wszystkich łącznie, jak i poszczególnych incydentów sercowo-naczyniowych, podobnie jak podczas leczenia rozpoczętego antagonistą wapnia — werapamilem, do którego następnie dodawano inhibitor ACE — trandolapril. W ostatniej metaanalizie wykazano, że leczenie β -adrenolitykiem istotnie zmniejszyło częstość udarów mózgu w porównaniu z placebo [297]. Sugeruje to, że mniejsze korzyści osiągnięte w leczeniu, w którym połączono β -adrenolityk z diuretykiem tiazydowym, zaobserwowane w badaniu ASCOT, przynajmniej częściowo wynikają z mniejszej redukcji ciśnienia tętniczego [330], zwłaszcza centralnego [166], którą obserwowano w tym schemacie terapii.

Połączenie β -adrenolityku z diuretykiem tiazydowym wiąże się jednak z zaburzeniami metabolicznymi i ryzykiem rozwoju cukrzycy (*patrz* część 4.5.5) i u pacjentów z grupy ryzyka cukrzycy może być przeciwwskazane.

Podobnie jak w przypadku sartanów, autorzy zaleceń ESH/ESC 2007 podeszli krytycznie do stanowiska autorów metaanaliz sugerujących, że β -adrenolityki nie powinny być lekami pierwszego rzutu w terapii hipotensyjnej ze względu na mniejszą efektywność redukcji ryzyka udaru mózgu. Należy się z tym zgodzić ze względu na brak dowodów niekorzystnego działania leków β -adrenolitycznych w młodszych grupach wiekowych oraz ze względu na duże zróżnicowanie działań leków tej grupy. Wydaje się jednak, że zastrzeżenia wobec tej grupy leków u osób z nadciśnieniem w podeszłym wieku są zasadne, stąd godne polecenia jest stanowisko zawarte w zaleceniach kanadyjskich, które uznają β -adrenolityki za leki pierwszego rzutu, ale tylko u pacjentów przed 60. rokiem życia. Takie podejście ma dodatkowe uzasadnienie patofizjologiczne. Drugim elementem, który powinien znaleźć się w zaleceniach w tym miejscu, jest kwestia zaniechania stosowania atenololu. Dowody na mniej korzystne działanie tego leku w porównaniu z antagonistami wapnia (ASCOT) i lekami blokującymi układ renina-angiotensyna (LIFE, ASCOT) są mocne, a przyczyna leży najprawdopodobniej w nieefektywnym obniżaniu ciśnienia centralnego (CAFE). Lek ten działa ponadto krócej niż nowsze β -adrenolityki kardioselektywne (betaksolol, bisoprolol, bursztynian metoprololu) i ma gorszy profil metaboliczny niż leki β -adrenolityczne wazodylatacyjne (karwedilol). Podsumowując, w naszej opinii, β -adrenolityki (szczególnie atenolol) nie powinny być stosowane jako leki pierwszego rzutu w terapii nadciśnienia u osób starszych oraz w przypadku braku ewidentnych wskazań.

4.5. Badania randomizowane oparte na pośrednich punktach końcowych

4.5.5. Nowe przypadki cukrzycy

Cukrzyca i nadciśnienie tętnicze często są ze sobą związane [453], a ich współistnienie ma niekorzystne konsekwencje [454]. Świadomość faktu, że pewne leki przeciwnadciśnieniowe mogą wywoływać niepożądany wpływ metaboliczny spowodowała podjęcie badań (często *post-hoc*) dotyczących częstości ujawniania się nowych przypadków cukrzycy w próbach klinicznych dotyczących leczenia hipotensyjnego [455]. Prawie we wszystkich badaniach na temat terapii przeciwnadciśnieniowej, w których oceniano nowe przypadki cukrzycy, jako punkt końcowy wykazano istotnie większą ich liczbę u pacjentów przyjmujących diuretyki i/lub β -adrenolityki w porównaniu z pacjentami leczonymi inhibitorami ACE [313, 327, 322, 456], antagonistami receptora angiotensynowego [307, 332,

457] oraz antagonistami wapnia [315, 321, 322, 331]. Ostatnio wykazano istotnie mniej nowych przypadków cukrzycy podczas leczenia antagonistami receptora angiotensynowego [335] i inhibitorami ACE [322] niż antagonistami wapnia. Trudno wnioskować, czy leki działające na system renina-angiotensyna-aldosteron wywołują rzeczywiste działanie przeciwcukrzycowe, czy po prostu nie wykazują działania prodiabetogennego, którym cechują się β -adrenolityki i diuretyki oraz, w mniejszym stopniu, antagoniści wapnia [455, 458].

W ostatnio wykonanej metaanalizie obejmującej 22 badania przeprowadzone u ponad 160 000 uczestników [460], obliczono, że związek stosowania leków przeciwnadciśnieniowych z nowymi przypadkami cukrzycy jest najmniejszy w przypadku antagonistów receptora angiotensynowego i inhibitorów ACE, następnie antagonistów wapnia i placebo, a największy w przypadku stosowania β -adrenolityków i diuretyków.

Problem wpływu leków hipotensyjnych na ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 jest stosunkowo nowy, a jego znaczenie stale rośnie. W poprzednich zaleceniach poświęcono mu zaledwie mały akapit. W obecnych znajdujemy obszerny, systematyczny przegląd wiedzy na ten temat z dobrze wyważonymi wnioskami. Wydaje się, że głównym kryterium doboru leków hipotensyjnych w zespole metabolicznym powinien być wpływ na ryzyko rozwoju cukrzycy. Więcej na ten temat znajduje się na dalszych stronach pracy, w dziale poświęconym indywidualizacji terapii hipotensyjnej w zespole metabolicznym.

5. Leczenie

5.1. Kiedy rozpoczynać leczenie hipotensyjne?

Decyzja o rozpoczęciu leczenia hipotensyjnego powinna być uzależniona od dwóch kryteriów, czyli (1) wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w tabeli I; oraz (2) całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Ilustruje to rycina 2.

Wszyscy pacjenci, u których powtarzane pomiary ciśnienia tętniczego jednoznacznie wskazują na nadciśnienie stopnia 2. lub 3., są niewątpliwymi kandydatami do leczenia hipotensyjnego, ponieważ, jak przedstawiono szczegółowo w zaleceniach ESH/ESC z 2003 roku [3], w wielu próbach klinicznych kontrolowanych placebo jednoznacznie wykazano, że u pacjentów z takim ciśnieniem jego obniżenie zmniejsza chorobowość i śmiertelność

Ciśnienie tętnicze [mm Hg]					
Inne czynniki ryzyka, powikłania narządowe lub choroby	Prawidłowe (SBP 120–129 lub DBP 80–84)	Wysokie prawidłowe (SBP 130–139 lub DBP 85–89)	Nadciśnienie stopnia 1. (SBP 140–159 lub DBP 90–99)	Nadciśnienie stopnia 2. (SBP 160–179 lub DBP 100–109)	Nadciśnienie stopnia 3. (SBP \geq 180 lub DBP \geq 110)
Bez innych czynników ryzyka	Bez interwencji dotyczącej BP	Bez interwencji dotyczącej BP	Zmiany stylu życia przez kilka miesięcy, a następnie farmakoterapia, jeżeli nie uzyskano kontroli BP	Zmiany stylu życia przez kilka tygodni, a następnie farmakoterapia, jeżeli nie uzyskano kontroli BP	Zmiany stylu życia + natychmiastowa farmakoterapia
1–2 czynniki ryzyka	Zmiany stylu życia	Zmiany stylu życia	Zmiany stylu życia przez kilka tygodni, a następnie farmakoterapia, jeżeli nie uzyskano kontroli BP	Zmiany stylu życia przez kilka tygodni, a następnie farmakoterapia, jeżeli nie uzyskano kontroli BP	Zmiany stylu życia + natychmiastowa farmakoterapia
\geq 3 czynniki ryzyka, zespół metaboliczny lub powikłania narządowe	Zmiany stylu życia	Zmiany stylu życia, rozważyć farmakoterapię	Zmiany stylu życia + farmakoterapia	Zmiany stylu życia + farmakoterapia	Zmiany stylu życia + natychmiastowa farmakoterapia
Cukrzyca	Zmiany stylu życia	Zmiany stylu życia + farmakoterapia			
Jawna choroba układu sercowo-naczyniowego lub choroba nerek	Zmiany stylu życia + natychmiastowa farmakoterapia	Zmiany stylu życia + natychmiastowa farmakoterapia	Zmiany stylu życia + natychmiastowa farmakoterapia	Zmiany stylu życia + natychmiastowa farmakoterapia	Zmiany stylu życia + natychmiastowa farmakoterapia

BP, blood pressure, ciśnienie tętnicze, DBP, diastolic blood pressure, rozkurczowe ciśnienie tętnicze, SBP, systolic blood pressure, skurczowe ciśnienie tętnicze

Rycina 2. Rozpoczęcie leczenia hipotensyjnego

Figure 2. Initiation of antihypertensive treatment

z przyczyn sercowo-naczyniowych niezależnie od początkowego całkowitego ryzyka (tj. tego, czy jest ono umiarkowane, wysokie czy bardzo wysokie) [10, 23, 292, 471]. Trzeba natomiast przyznać, że nie ma tak wielu dowodów korzyści z leczenia nadciśnienia stopnia 1., ponieważ nie przeprowadzono żadnych prób klinicznych, które zostałyby zaplanowane w celu oceny tej kwestii. Ostatnio w badaniu FEVER stwierdzono jednak ochronny efekt obniżania ciśnienia skurczowego do wartości poniżej 140 mm Hg w porównaniu z wartością nieco powyżej 140 mm Hg nawet u pacjentów z nadciśnieniem z grupy umiarkowanego ryzyka [301], co przemawia za słusznością zalecenia, aby rozważać leczenie hipotensyjne, kiedy ciśnienie skurczowe wynosi \geq 140 mm Hg.

Gdy tylko rozpozna się nadciśnienie lub wysunie takie podejrzenie, wszyscy pacjenci z nadciśnieniem stopnia 1. do 3. wymagają instrukcji dotyczących stylu życia, natomiast decyzja co do rozpoczęcia farmakoterapii zależy od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. U pacjentów z nadciśnieniem z grupy wysokiego ryzyka, którzy uczestniczyli w badaniu VALUE, opóźnienie kontroli ciśnienia tętniczego w jednej z grup leczenia wiązało się z tendencją do częstszego występowania incydentów sercowo-naczy-

niowych [335]. Co więcej, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym uczestniczących w badaniu ASCOT (u których występowały dodatkowe czynniki ryzyka, chociaż całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe było mniejsze niż w badaniu VALUE) korzystny efekt leczenia związany z lepszą kontrolą ciśnienia ujawnił się już w ciągu kilku miesięcy [472]. Dlatego też dopuszczalny czas przeznaczony na ocenę efektów zmian stylu życia, który podano na rycinie 2, jest krótszy niż w poprzednich zaleceniach [3]. Farmakoterapię należy rozpocząć niezwłocznie w nadciśnieniu stopnia 3., a także u tych pacjentów z nadciśnieniem stopnia 1. lub 2., u których całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe jest wysokie lub bardzo wysokie. U pacjentów z nadciśnieniem stopnia 1. lub 2. i umiarkowanym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym farmakoterapię można opóźnić o kilka tygodni, a u pacjentów z nadciśnieniem stopnia 1. bez innych czynników ryzyka (niskie ryzyko dodane) — o kilka miesięcy. Nawet jednak u tych pacjentów brak kontroli ciśnienia tętniczego po odpowiednio długim okresie stosowania interwencji niefarmakologicznych powinien prowadzić do rozpoczęcia farmakoterapii w połączeniu ze zmianami stylu życia.

Kiedy ciśnienie tętnicze mieści się początkowo w zakresie wartości wysokich prawidłowych (130–139/85–89 mm Hg), decyzja o rozpoczęciu farmakoterapii zależy przede wszystkim od wielkości ryzyka. W randomizowanych próbach klinicznych [283, 300, 302, 305, 319] wykazano, że w przypadku cukrzycy lub wywiadu w kierunku choroby naczyń mózgowych, choroby wieńcowej bądź choroby tętnic obwodowych leczenie hipotensyjne wiąże się ze zmniejszeniem częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych, zarówno śmiertelnych, jak i nieprowadzących do zgonu, chociaż w dwóch innych próbach klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z chorobą wieńcową nie stwierdzono korzyści z obniżania ciśnienia tętniczego [306] lub obserwowano rzadsze występowanie incydentów sercowo-naczyniowych tylko wtedy, gdy początkowe ciśnienie tętnicze mieściło się w przedziale pozwalającym rozpoznać nadciśnienie [304]. Uzyskano również dowody wskazujące na to, że u pacjentów z cukrzycą i zwiększonym wydalaniem białka z moczem obniżenie ciśnienia tętniczego do bardzo małych wartości (< 125/75 mm Hg) wiąże się ze zmniejszeniem mikroalbuminurii i białkomoczu (tj. wskaźników predykcyjnych pogarszania się czynności nerek oraz ryzyka sercowo-naczyniowego) [473], a także z ograniczeniem progresji choroby do stadiów charakteryzujących się większym nasileniem białkomoczu. Dotyczy to również sytuacji, w której początkowe ciśnienie tętnicze wynosi mniej niż 140/90 mm Hg oraz stosuje się leki wywierające bezpośredni wpływ na zmniejszenie białkomoczu, takie jak antagoniści układu renina–angiotensyna [319, 474, 475]. Uzasadnia to zalecenie rozpoczęcia podawania leków hipotensyjnych (w połączeniu z intensywnymi zmianami stylu życia) nawet u pacjentów bez nadciśnienia, ale z ciśnieniem wysokim prawidłowym (a niekiedy nawet prawidłowym), jeżeli współistnieje choroba układu sercowo-naczyniowego lub cukrzyca.

Algorytm rozpoczynania terapii hipotensyjnej według nowych zaleceń ESH/ESC 2007 zawiera pewne zmiany, które polegają na szybszym rozpoczęciu terapii i przy mniejszym ryzyku sercowo-naczyniowym. Została utrzymana słuszna zasada, że decyzja o podjęciu leczenia hipotensyjnego zależy nie tylko od wysokości ciśnienia tętniczego, ale również od oceny ryzyka sercowo-naczyniowego. Pierwsza zmiana polega na możliwości rozpoczęcia od razu terapii hipotensyjnej u pacjentów z ciśnieniem wysokim prawidłowym w przypadku wielu towarzyszących czynników ryzyka, w obecności zespołu metabolicznego i/lub uszkodzeń narządowych. Dotychczas takie zalecenie dotyczyło tylko chorych na cu-

krzycę. Korzyści takiego postępowania w odniesieniu do opóźniania rozwoju nadciśnienia lub zmniejszenia ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych nie są dobrze udokumentowane w badaniach klinicznych, choć zgodnie z tabelą stratyfikacji ryzyka redukcja ciśnienia przenosi ich z grupy wysokiego do umiarkowanego dodanego ryzyka sercowo-naczyniowego. Teoretycznie u takich pacjentów większe korzyści można osiągnąć, stosując leki o korzystnym profilu metabolicznym oraz wpływie na regresję zmian narządowych, a więc inhibitory ACE i sartany. Druga zmiana polega na skróceniu okresu obserwacji efektów zmiany stylu życia u pacjentów z nadciśnieniem łagodnym i umiarkowanym oraz niskim i umiarkowanym dodanym ryzyku sercowo-naczyniowym. Jeżeli ciśnienie nie ulega normalizacji — już po kilku tygodniach, a nie po 3 do 12 miesiącach jak do tej pory — włącza się leki hipotensyjne. Utrzymanie tej tendencji do wczesnego włączania leków u osób z nadciśnieniem sprawi, że niemal wszyscy pacjenci z ciśnieniem wyższym niż 140/90 mm Hg będą od razu leczeni hipotensyjnie, co, *de facto*, ma już miejsce w praktyce lekarskiej.

5.2. Cele leczenia (ramka 8)

Głównym celem leczenia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest uzyskanie maksymalnego zmniejszenia całkowitego ryzyka chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w długotrwałej obserwacji. Wymaga to leczenia wszystkich zidentyfikowanych odwracalnych czynników ryzyka, w tym palenia tytoniu, zaburzeń lipidowych, otyłości brzusznej oraz cukrzycy, właściwego leczenia chorób współistniejących, a także leczenia samego podwyższonego ciśnienia tętniczego.

5.2.1. Docelowe ciśnienie tętnicze w ogólnej populacji pacjentów z nadciśnieniem

W zaleceniach ESH i ESC z 2003 roku [3] zalecono wprowadzić obniżanie ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg u wszystkich osób z nadciśnieniem, ale przyznano, że było to zalecenie oparte jedynie na opinii ekspertów, ponieważ dowody korzyści z uzyskania takiego ciśnienia docelowego uzyskane w próbach klinicznych były ograniczone do pacjentów z cukrzycą lub rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, a także przeprowadzonej *post hoc* analizy danych z badania HOT [311]. Z analizy tej wynikało, że najmniejszą częstość występowania incydentów uzyskuje się przy ciśnieniu wynoszącym około 138/83 mm Hg. Oprócz dowodów, które omówiono w zaleceniach z 2003 roku [3], dalszych pośrednich danych przemawiających za przyjęciem docelowych wartości ciśnienia skurczowego mniejszych niż

Ramka 8. Stanowisko ekspertów: cele leczenia

- Głównym celem leczenia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest uzyskanie maksymalnego zmniejszenia długoterminowego całkowitego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego.
- Wymaga to leczenia samego podwyższonego ciśnienia tętniczego, a także wszystkich współistniejących odwracalnych czynników ryzyka.
- U wszystkich pacjentów z nadciśnieniem ciśnienie tętnicze należy obniżać co najmniej poniżej 140/90 mm Hg (ciśnienie skurczowe/rozkurczowe), a jeżeli jest to tolerowane, dążyć do jeszcze niższych wartości.
- Docelowe ciśnienie u chorych na cukrzycę oraz u pacjentów z grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka, na przykład z takimi chorobami i stanami współistniejącymi, jak udar mózgu, zawał serca, dysfunkcja nerek czy białkomocz, powinno wynosić co najmniej < 130/80 mm Hg.
- Pomimo stosowania leczenia skojarzonego obniżenie ciśnienia skurczowego < 140 mm Hg może być trudne, tym bardziej, jeżeli ciśnienie docelowe wynosi < 130 mm Hg. Dodatkowych trudności należy oczekiwać u pacjentów w podeszłym wieku, chorych na cukrzycę oraz zasadniczo u pacjentów z uszkodzeniem układu sercowo-naczyniowego.
- Aby możliwe było łatwiejsze uzyskanie docelowego ciśnienia tętniczego, leczenie hipotensyjne należy rozpoczynać, zanim dojdzie do istotnego uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego.

140 mm Hg dostarczyły przeprowadzone *post hoc* analizy wyników badań VALUE i INVEST. W badaniu VALUE [477] u pacjentów z nadciśnieniem, u których ciśnienie podczas leczenia było dobrze kontrolowane (< 140/90 mm Hg), częstość występowania udarów mózgu, zawałów serca i niewydolności serca, a także chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych były istotnie mniejsze niż u pacjentów, u których ciśnienie pozostało źle kontrolowane, niezależnie od tego, do którego schematu leczenia przypisano pacjenta. Również w badaniu INVEST [478] zaobserwowano mniejszą częstość występowania nieprowadzących do zgonu oraz śmiertelnych incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z dobrze kontrolowanym nadciśnieniem w porównaniu z pacjentami ze złą kontrolą nadciśnienia. Wszystkie te dane są zgodne z wynikami badań u pacjentów z nadciśnieniem obserwowanych w warunkach zwykłej

praktyki klinicznej, wskazującymi na to, że u osób, u których uzyskano ciśnienie mniejsze niż 140/90 mm Hg, chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych były znacznie mniejsze niż u osób, u których leczenie nie spowodowało uzyskania odpowiedniej kontroli ciśnienia [479]. Dane pochodzące z innych źródeł niż analizy zgodne z zasadą zamiaru leczenia w randomizowanych próbach klinicznych muszą być interpretowane ostrożnie. Należy jednak podkreślić, że zalecenie dążenia do ciśnienia docelowego mniejszego niż 140/90 mm Hg jest obecnie oparte na bezpośrednich dowodach, ponieważ ostatnio w badaniu FEVER [301] wykazano, że u pacjentów z nadciśnieniem losowo włączonych do grupy aktywnego leczenia, u których uzyskano ciśnienie wynoszące 138,1/82,3 mm Hg, częstość występowania udarów mózgu, incydentów wieńcowych i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych była o 28% mniejsza niż wśród pacjentów włączonych do grupy otrzymującej placebo, u których ciśnienie wynosiło 141,6/83,9 mm Hg.

Istnieją również argumenty przemawiające za celowością prób uzyskiwania ciśnienia rozkurczowego mniejszego niż 90 mm Hg, a ciśnienia skurczowego mniejszego niż 140 mm Hg, czyli dążenia do ciśnienia jak najbardziej zbliżonego do optymalnego, jeżeli jest to dobrze tolerowane przez pacjenta. (1) W badaniu HOT [311] nie stwierdzono wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego wśród pacjentów przypisanych losowo do grupy z najniższym ciśnieniem docelowym. Obserwacja ta jest istotna dla praktyki klinicznej, ponieważ wyznaczenie niższego docelowego ciśnienia tętniczego powoduje, że więcej osób osiąga co najmniej tradycyjne ciśnienie docelowe. (2) Badania obserwacyjne dowodzą istnienia bezpośredniej, liniowej zależności między ciśnieniem tętniczym a incydentami sercowo-naczyniowymi, która rozpoczyna się już przy ciśnieniu skurczowym wynoszącym 110–115 mm Hg oraz ciśnieniu rozkurczowym wynoszącym 70–75 mm Hg, bez danych wskazujących na to, aby w tym zakresie ciśnień występowało zjawisko krzywej J [7, 11].

5.2.2. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów z cukrzycą oraz obciążonych wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem

W celu maksymalizacji ochrony przed incydentami sercowo-naczyniowymi zaleca się, aby u pacjentów z cukrzycą leczenie hipotensyjne było bardziej intensywne i zaproponowano docelowe ciśnienie tętnicze wynoszące mniej niż 130/80 mm Hg. Uzyskano bardzo solidne dowody korzyści (ograniczenie występowania powikłań makro- i mikroangiopatycznych) z większego obniżania ciśnienia tętniczego

u pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu z mniejszym obniżeniem ciśnienia. Zostało to wykazane w badaniach HOT i UKPDS [311, 427], a potwierdzone w badaniach ABCD [319, 422]. W niedawno przeprowadzonej metaanalizie dostępnych prób klinicznych u pacjentów z cukrzycą obliczono, że częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych (zwłaszcza udarów mózgu) podczas bardziej intensywnego leczenia w porównaniu z leczeniem mniej intensywnym, dla różnicy ciśnienia skurczowego i rozkurczowego między grupami wynoszącej odpowiednio 6,0 i 4,6 mm Hg, jest zmniejszona [296]. Natomiast dowody korzyści z uzyskania ścisłych wartości ciśnienia docelowego, wynoszących mniej niż 130/80 mm Hg, są bardziej ograniczone. W kilku randomizowanych próbach klinicznych wykazano korzyści z obniżania ciśnienia rozkurczowego do wartości bardzo bliskich 80 mm Hg lub nawet niższych [311, 319, 422, 427], natomiast dostępnych jest bardzo niewiele danych na temat korzyści z docelowego ciśnienia skurczowego mniejszego niż 130 mm Hg. Jednak (1) w badaniach ABCD [319, 422] ciśnienie skurczowe uzyskane u pacjentów z cukrzycą i podwyższonym lub prawidłowym ciśnieniem tętniczym, wynoszące odpowiednio 132 i 128 mm Hg, wiązało się z rzadszym występowaniem incydentów (odpowiednio zgonów z wszystkich przyczyn oraz udarów mózgu) niż w grupach, w których kontrola ciśnienia tętniczego była mniej rygorystyczna (ciśnienie skurczowe wynoszące odpowiednio 138 i 137 mm Hg), a (2) w prospektywnym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w ramach programu badawczego UKPDS stwierdzono istotną zależność między ciśnieniem skurczowym w czasie obserwacji a występowaniem powikłań o typie makro- i mikroangiopatii u pacjentów z cukrzycą, obserwując ciągły wzrost częstości występowania powikłań w miarę zwiększania się ciśnienia skurczowego przy wartościach powyżej 120 mm Hg [429].

Dane przemawiające za przyjęciem niższych wartości ciśnienia docelowego u pacjentów, u których wysokie ryzyko wynika z innych czynników niż cukrzyca, mają różną siłę. Najbardziej jednoznaczne dowody uzyskano u pacjentów po przebytych udarze mózgu lub incydencie przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego, ponieważ w badaniu PROGRESS [283] u osób z chorobą naczyń mózgowych w wywiadzie, u których leczenie spowodowało obniżenie ciśnienia z 147/86 do 138/82 mm Hg, stwierdzono zmniejszenie częstości występowania ponownych udarów mózgu o 28%, a częstości występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych o 26% w porównaniu z grupą placebo, w której obniżenie ciśnienia było minimalne. Znaczny ko-

rzystny wpływ na występowanie incydentów sercowo-naczyniowych obserwowano również wśród pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, u których podczas leczenia uzyskano obniżenie ciśnienia do 127/75 mm Hg. Co więcej, ostatnio w przeprowadzonej *post hoc* analizie danych z badania PROGRESS stwierdzono stopniowe zmniejszanie się częstości występowania ponownych udarów mózgu (a zwłaszcza udarów krwotocznych) aż do uzyskanego ciśnienia skurczowego wynoszącego około 120 mm Hg [480].

5.2.4. Wnioski

Na podstawie obecnie dostępnych dowodów można zalecić obniżanie ciśnienia tętniczego co najmniej do wartości mniejszych niż 140/90 mm Hg u wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, a także dążenie do jeszcze niższych wartości, jeżeli są one tolerowane. Leczenie hipotensyjne powinno być bardziej agresywne u pacjentów z cukrzycą, u których rozsądne wydaje się przyjęcie docelowych wartości ciśnienia wynoszących mniej niż 130/80 mm Hg. Podobne ciśnienie docelowe można przyjąć u pacjentów z chorobą naczyń mózgowych w wywiadach oraz co najmniej rozważyć u pacjentów z chorobą wieńcową. Mimo że możliwe są różnice między poszczególnymi pacjentami, ryzyko niedostatecznej perfuzji głównych narządów jest bardzo małe, z wyjątkiem epizodów ortostatycznych spadków ciśnienia, których należy unikać, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku i pacjentów z cukrzycą. Istnienie zależności między uzyskanym ciśnieniem tętniczym a klinicznymi wynikami leczenia w kształcie krzywej J było dotychczas podejrzewane na podstawie analiz *post hoc* [486–490], w których stwierdzono jednak, że częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych zwiększa się dopiero przy dość niskim ciśnieniu rozkurczowym.

Podstawowe docelowe wartości ciśnienia w terapii hipotensyjnej wynoszące mniej niż 140/90 mm Hg dla pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym i mniej niż 130/80 mm Hg dla pacjentów z nadciśnieniem i towarzyszącą cukrzycą nie budzą wątpliwości od czasu badania HOT. W obecnych zaleceniach słusznie to podtrzymano, choć warto pamiętać, że dowody kliniczne dotyczą przede wszystkim ciśnienia rozkurczowego i dopiero od niedawna pojawiły się pierwsze dowody świadczące o celowości obniżania ciśnienia skurczowego niższego niż 140 mm Hg lub niższego niż 130 mm Hg u chorych na cukrzycę. Dotychczas pod tym względem zalecenia opierały się na przesłankach epidemiologicznych (samoistnie niższe ciśnienie skurczowe — niższe ryzyko sercowo-naczyniowe).

Absolutną nowością jest zalecenie obniżania ciśnienia niższego niż 130/80 mm Hg również u pacjentów z klasycznymi powikłaniami nadciśnienia. Dotychczas dotyczyło to jedynie powikłań nerkowych (przypadku zalecenia nefrologiczne postulują nawet ciśnienie docelowe niższe niż 120/75 mm Hg), ale nie przebytego zawału serca lub udaru mózgu.

Obniżenie ciśnienia docelowego niższego niż 130/80 mm Hg w prewencji wtórnej udaru mózgu, mimo wcześniejszych zastrzeżeń związanych z faktem, że zakres autoregulacji krążenia mózgowego jest przesunięty w prawo u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ryzyko spadku perfuzji mózgowej), nie budzi większych wątpliwości w świetle wyników badania PROGRESS. Choć warto zwrócić uwagę, że obniżanie ciśnienia musi być „rozciągnięte” w czasie i wskazana jest ocena reakcji ortostatycznej, oraz dobowego profilu ciśnienia. Nadmierne spadki ciśnienia w nocy, choć nieme klinicznie, mogą prowadzić do powstawania zawałów lakunarnych mózgu.

Większe wątpliwości dotyczą ustalenia ciśnienia docelowego na poziomie niższego niż 130/80 mm Hg u pacjentów z nadciśnieniem i przebyłym zawałem serca, mimo wątpliwości dotyczących znaczenia krzywej J dla ciśnienia rozkurczowego u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. W odróżnieniu od perfuzji mózgowej, przepływ krwi w naczyniach wieńcowych odbywa się jedynie w okresie rozkurczu serca, a więc jest zależny od wysokości ciśnienia rozkurczowego. Co prawda wyniki badań EUROPA i CAMELOT są argumentem za tym nowym zaleceniem, jednak ponownie terapia hipotensyjna oparta była w tych badaniach na inhibitorach ACE, a więc lekach posiadających właściwości zwiększające rezerwę przepływu wieńcowego. W badaniu INVEST, opierającym się na stosowaniu antagonisty wapnia lub β -adrenolityku, wykazano wyraźnie istnienie krzywej J u pacjentów z nadciśnieniem i chorobą niedokrwienną serca.

6. Strategie leczenia

6.1. Zmiany stylu życia (ramka 9)

Żadne nowe, wiarygodne sposoby leczenia nefarmakologicznego nadciśnienia tętniczego nie pojawiły się w ciągu ostatnich 4 lat. Mimo że nadal słusznie podkreśla się, że zmiany stylu życia należy zalecić wszystkim pacjentom z nadciśnieniem tętniczym, bez względu na całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe, to istnieje coraz większa świadomość, że

stopień stosowania się do tych zaleceń przez pacjentów jest bardzo niski, a ich wpływ na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego słabo udokumentowany. Dlatego w aktualnych zaleceniach czytamy, że „Postępowanie nefarmakologiczne nie powinno nigdy powodować niepotrzebnego opóźnienia rozpoczęcia farmakoterapii”. Praktyczną konsekwencją tego stanowiska w zaleceniach ESH/ESC 2007 jest skrócenie z miesięcy do tygodni czasu obserwacji od zalecenia zmian stylu życia do podjęcia decyzji o włączeniu leków hipotensyjnych u pacjentów z niskim i umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym, co omówiono we wcześniejszym komentarzu.

Ramka 9. Stanowisko ekspertów: zmiany stylu życia

- Zmiany stylu życia należy wprowadzać u wszystkich pacjentów, włącznie z tymi, którzy wymagają farmakoterapii. Celem postępowania nefarmakologicznego jest obniżenie ciśnienia tętniczego, kontrola współistniejących czynników ryzyka oraz zmniejszenie liczby lub dawek leków hipotensyjnych stosowanych później u pacjenta.
- Zmiany stylu życia zaleca się również u osób z ciśnieniem wysokim prawidłowym i dodatkowymi czynnikami ryzyka w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju nadciśnienia.
- Powszechnie uważa się, że zmniejszenie ciśnienia tętniczego lub ryzyka sercowo-naczyniowego można uzyskać poprzez następujące modyfikacje stylu życia, które wymagają rozważenia:
 - zaprzestanie palenia tytoniu
 - redukcja (i ustabilizowanie) masy ciała
 - zmniejszenie nadmiernego spożycia alkoholu
 - regularny wysiłek fizyczny
 - zmniejszenie spożycia soli
 - zwiększenie spożycia owoców i warzyw oraz zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych i łącznego spożycia tłuszczów
- Zalecenia dotyczące stylu życia nie powinny być przekazywane ustnie, ale wprowadzane w warunkach odpowiedniego wsparcia behawioralnego i fachowego oraz okresowo ponawiane.
- Ponieważ stopień długoterminowego przestrzegania zaleceń dotyczących stylu życia jest niewielki, a odpowiedź ciśnienia tętniczego bardzo zmienna, pacjenci, u których stosuje się tylko metody nefarmakologiczne, powinni być ściśle monitorowani, aby w razie potrzeby można było w odpowiednim momencie podjąć decyzję o rozpoczęciu farmakoterapii.

Chcielibyśmy również zwrócić uwagę na konieczność edukacji chorych i ich rodzin (!) w zakresie możliwości oraz korzyści płynących z postępowania niefarmakologicznego.

6.2. Leczenie farmakologiczne (ramki 10, 11 i 12)

6.2.1. Wybór leków hipotensyjnych

Liczne randomizowane próby kliniczne dotyczące leczenia hipotensyjnego, zarówno porównujące aktywne leczenie z podawaniem placebo, jak i porównujące schematy terapeutyczne oparte na różnych lekach, potwierdzają wnioski zawarte w zaleceniach ESH/ESC z 2003 roku [3], że (1) główne korzyści z leczenia hipotensyjnego wynikają z samego obniżenia ciśnienia tętniczego, w znacznym stopniu niezależnie od tego, jakie leki zostały zastosowane w tym celu oraz (2) diuretyki tiazydowe (a także chlortalidon i indapamid), β -adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory ACE oraz antagoniści receptora angiotensynowego mogą odpowiednio obniżać ciśnienie tętnicze oraz powodować istotne i ważne zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych. Wszystkie te leki nadają się zatem do rozpoczęcia i kontynuacji leczenia hipotensyjnego w monoterapii lub skojarzeniu. Każda z zalecanych klas może mieć szczególne właściwości, zalety i ograniczenia, które omówiono niżej, aby lekarze mogli dokonywać najtrafniejszego wyboru u poszczególnych pacjentów.

W części 4.4.5 wspomniano, że w dwóch ostatnio przeprowadzonych dużych próbach klinicznych [330, 332] oraz niedawnej metaanalizie [343] stwierdzono, że β -adrenolityki mniej skutecznie chronią przed udarem mózgu, chociaż są równie skuteczne jak inne leki, jeżeli chodzi o zmniejszanie ryzyka incydentów wieńcowych i zgonów. Wykazano korzyści ze stosowania β -adrenolityków u pacjentów z dławicą piersiową, niewydolnością serca oraz po niedawno przeżytym zawale serca, a więc w przypadku występowania ważnych powikłań związanych z nadciśnieniem [482, 483, 567]. Wciąż zatem można rozważać stosowanie β -adrenolityków w ramach zarówno początkowego, jak i późniejszego leczenia hipotensyjnego. Ponieważ leki te sprzyjają wzrostowi masy ciała [568], wywierają niekorzystny wpływ na metabolizm lipidów oraz zwiększają (w porównaniu z innymi lekami) częstość występowania nowych przypadków cukrzycy [455, 458], nie powinny być preferowane u pacjentów z nadciśnieniem i współistniejącymi metabolicznymi czynnikami ryzyka, w tym z zespołem metabolicznym oraz jego głównymi elementami składowymi, czyli otyłością brzuszną, wysokim prawidłowym lub nieprawidłowym stężeniem glukozy we krwi na czczo

Ramka 10. Stanowisko ekspertów: wybór leków hipotensyjnych

- Główne korzyści z leczenia hipotensyjnego wynikają z samego obniżania ciśnienia tętniczego.
- Pięć głównych klas leków hipotensyjnych — diuretyki tiazydowe, antagoniści wapnia, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensynowego oraz β -adrenolityki — nadaje się do rozpoczęcia i kontynuacji leczenia hipotensyjnego, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniach. Beta-adrenolityki, zwłaszcza w połączeniu z diuretykami tiazydowymi, nie powinny być stosowane u pacjentów z zespołem metabolicznym lub zagrożonych wystąpieniem cukrzycy.
- Ponieważ u wielu pacjentów konieczne jest stosowanie więcej niż jednego leku, nacisk na identyfikację najwłaściwszej pierwszej klasy leków jest często bezcelowy. Istnieje jednak wiele stanów, dla których dostępne są dowody przemawiające za wyborem określonych leków, albo jako początkowego leczenia, albo elementu leczenia skojarzonego.
- Dokonując wyboru określonego leku lub połączenia leków, a także unikając innych klas leków, należy brać pod uwagę następujące kwestie:
 1. Wcześniejsze korzystne lub niekorzystne doświadczenia pacjenta z określoną klasą leków.
 2. Wpływ leku na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego w kontekście indywidualnego profilu ryzyka u danego pacjenta.
 3. Obecność subklinicznych powikłań narządowych, jawnych klinicznie chorób układu sercowo-naczyniowego, choroby nerek lub cukrzycy, na które pewne leki mogą wywierać bardziej korzystny wpływ niż inne (ramka 11 i tab. VI).
 4. Występowanie innych chorób, które mogą ograniczać stosowanie określonych klas leków hipotensyjnych (tab. VII).
 5. Możliwość interakcji z lekami stosowanymi w leczeniu innych chorób.
 6. Koszt leków dla pacjenta lub świadczeniodawcy, chociaż rozważania dotyczące kosztów nie powinny nigdy przeważać nad kwestiami skuteczności, tolerancji oraz zapewnienia ochrony poszczególnym pacjentom.
- Należy zawsze zwracać uwagę na objawy uboczne leków, ponieważ są one najważniejszą przyczyną nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów. Leki nie są równe pod względem działań niepożądanych, zwłaszcza u poszczególnych pacjentów.

- Efekt hipotensyjny powinien się utrzymywać przez całą dobę. Można to sprawdzić za pomocą pomiarów ciśnienia w warunkach klinicznych lub pomiarów domowych tuż przed przyjęciem następnej dawki leków, a także za pomocą ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia (ABPM).
- Preferowane powinny być leki, które wywierają całodobowe działanie hipotensyjne przy podawaniu raz na dobę, ponieważ prosty schemat leczenia sprzyja przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych przez pacjentów.

Ramka 11. Stanowisko ekspertów: preferowane leki hipotensyjne

Subkliniczne powikłania narządowe

LVH	ACEI, CA, ARB
Bezobjawowa miażdżyca	CA, ACEI
Mikroalbuminuria	ACEI, ARB
Dysfunkcja nerek	ACEI, ARB

Incydenty kliniczne

Przebyty udar mózgu	Każdy lek hipotensyjny
Przebyty MI	BB, ACEI, ARB
Dławica piersiowa	BB, CA
Niewydolność serca	Diuretyki, BB, ACEI, ARB, antagoniści aldosteronu
Migotanie przedsionków nawracające	ARB, ACEI
utrwalone	BB, CA nienależące do grupy pochodnych dihydropirydyny
Niewydolność nerek/białkomocza	ACEI, ARB, diuretyki pętłowe
Choroba tętnic obwodowych	CA

Inne stany

ISH (osoby w podeszłym wieku)	Diuretyki, CA
Zespół metaboliczny	ACEI, ARB, CA
Cukrzyca	ACEI, ARB
Ciąża	CA, metyldopa, BB
Osoby rasy czarnej	Diuretyki, CA

Skróty, ISH, izolowane nadciśnienie skurczowe; LVH, przerost lewej komory; MI, zawał serca; ACEI, inhibitory konwertazy angiotensyny; ARB, antagoniści receptora angiotensynowego; BB, β -adrenolityki, CA, antagoniści wapnia

Ramka 12. Stanowisko ekspertów: monoterapia w porównaniu z leczeniem skojarzonym

- Niezależnie od stosowanego leku monoterapia pozwala na osiągnięcie docelowego ciśnienia tętniczego tylko u niewielkiej liczby pacjentów z nadciśnieniem.
- U większości pacjentów osiągnięcie docelowego ciśnienia wymaga stosowania więcej niż jednego leku. Dostępnych jest wiele skutecznych i dobrze tolerowanych połączeń leków.
- Jako początkowe leczenie można stosować monoterapię lub połączenie dwóch leków w małych dawkach, zwiększając następnie w razie potrzeby dawki lub liczbę leków (ryc. 3 i 4).
- Monoterapia może być początkowym leczeniem w przypadku niewielkiego wzrostu ciśnienia tętniczego oraz małego lub umiarkowanego całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Połączenie dwóch leków w małych dawkach powinno być preferowanym leczeniem pierwszego wyboru, jeżeli początkowe ciśnienie tętnicze odpowiada nadciśnieniu stopnia 2. lub 3. bądź całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe jest wysokie lub bardzo wysokie (ryc. 3).
- Preparaty złożone będące stałymi połączeniami dwóch leków mogą pozwalać na uproszczenie schematu leczenia i zwiększać przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów.
- U niektórych pacjentów nie można uzyskać odpowiedniej kontroli ciśnienia za pomocą dwóch leków i konieczne jest stosowanie trzech lub więcej preparatów.
- W niepowikłanym nadciśnieniu oraz u pacjentów w podeszłym wieku leczenie hipotensyjne należy zwykle wdrażać stopniowo. U pacjentów z grupy większego ryzyka ciśnienie docelowe powinno zostać osiągnięte szybciej, co przemawia za stosowaniem od początku leczenia skojarzonego oraz częstszym modyfikowaniem dawek.

oraz upośledzoną tolerancją glukozy, ponieważ stany te wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy [569, 570]. Dotyczy to również diuretyków tiazydowych, które w dużych dawkach nasilają zaburzenia lipidowe i wywierają działanie diabetogenne [455]. Tiazydy były często podawane razem z β -adrenolitykami w próbach klinicznych, w których stwierdzono względny wzrost częstości występowania nowych przypadków cukrzycy, a więc rozdzielenie udziału tych dwóch klas leków jest trudne. Zastrzeżenie to może natomiast nie dotyczyć β -adrenolityków o działaniu naczyniorozkur-

czowym, takich jak karwedilol i nebiwolol, które wywołują mniejsze zaburzenia metaboliczne lub są pozbawione takiego działania, a ich stosowanie wiąże się z mniejszą częstością występowania nowych przypadków cukrzycy w porównaniu z klasycznymi β -adrenolitykami [571, 572]. Beta-adrenolityki, inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensynowego są mniej skutecznymi lekami u osób rasy czarnej, u których preferowane powinny być diuretyki i antagoniści wapnia [299, 573].

Próby kliniczne, w których oceniano pośrednie punkty końcowe (subkliniczne powikłania narządowe), wskazują na inne różnice między poszczególnymi lekami hipotensyjnymi. Stwierdzano, że inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensynowego szczególnie skutecznie zmniejszają przerost lewej komory [349], w tym element włóknienia [219, 367], a także są dość skuteczne pod względem zmniejszania mikroalbuminurii i białkomoczu [308, 309, 430–432, 437] oraz zachowywania czynności nerek i opóźniania wystąpienia choroby nerek [308, 309, 430, 431, 434]. Natomiast antagoniści wapnia, oprócz skuteczności w przeroście lewej komory, przynoszą korzyści polegające na spowolnieniu progresji przerostu i miażdżycy tętnic szyjnych [220–222, 391, 392, 395].

Wybór klasy leków, od której należy rozpoczynać leczenie nadciśnienia, był zawsze przedmiotem wielu dyskusji. Obecnie istnieją jednak przekonujące dowody pochodzące z prób klinicznych, że u większości pacjentów w celu kontroli ciśnienia tętniczego potrzebne jest leczenie skojarzone [583]. Jeżeli pacjent przez całe życie ma przyjmować dwa lub więcej leków, jedynie minimalne znaczenie ma to, który z nich będzie stosowany w monoterapii w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. Klasy leków (a także poszczególne leki w obrębie danej klasy) różnią się jednak typami i częstością działań niepożądanych, które mogą wywoływać, a poszczególne osoby mogą się różnić podatnością na określone działania niepożądane. Co więcej, leki mogą wywierać różny wpływ na czynniki ryzyka, uszkodzenia narządowe oraz poszczególne incydenty, a także wywierać swoiste działania ochronne w szczególnych grupach pacjentów. Powoduje to, że w pewnych okolicznościach wybór danego leku — samego lub w połączeniu z innymi lekami — staje się obowiązkowy lub zalecany. Dokonując wyboru leków lub podejmując decyzję o ich unikaniu, należy zasadniczo uwzględnić następujące kwestie: (1) wcześniejsze korzystne lub niekorzystne doświadczenia danego pacjenta z rozważaną klasą leków, zarówno pod względem efektu hipotensyjnego, jak i występowania działań niepożądanych; (2) wpływ leków na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego w odniesieniu do profilu tego ryzyka u danego pacjenta; (3) występowanie subklinicznych powikłań narządowych, jawnych klinicznie chorób układu ser-

cowo-naczyniowego, choroby nerek lub cukrzycy, na które pewne leki mogą wywierać bardziej korzystny wpływ niż inne; (4) występowanie innych chorób, które mogą ograniczać możliwości stosowania określonych klas leków hipotensyjnych; (5) możliwość wystąpienia interakcji z lekami stosowanymi w leczeniu innych chorób występujących u pacjenta; oraz (6) koszt leków dla pacjenta lub świadczeniodawcy. Rozważania dotyczące kosztów nie powinny jednak nigdy przeważać nad kwestiami skuteczności, tolerancji oraz zapewnienia ochrony poszczególnym pacjentom. Lekarze powinni preferować leki o długotrwałym działaniu i udokumentowanej zdolności skutecznego obniżania ciśnienia w ciągu całej doby przy podawaniu raz dziennie. Uproszczenie leczenia zwiększa stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów [584], a skuteczna całodobowa kontrola ciśnienia ma addytywne znaczenie prognostyczne w stosunku do kontroli ciśnienia w pomiarach gabinetowych [88]. Długodziałające leki zapewniają również bardziej jednorodny efekt hipotensyjny w ciągu całej doby, co minimalizuje zmienność ciśnienia tętniczego [585].

Kryteria wymienione w tej części umożliwiają wybór określonych leków lub ich połączenia u wielu pacjentów. Stany przemawiające za stosowaniem lub przeciwko stosowaniu różnych leków, a czasami stanowiące przeciwskazanie do ich stosowania wyszczególniono w tabelach VI i VII oraz w ramce 11, natomiast swoiste strategie terapeutyczne w szczególnych stanach oraz grupach pacjentów omówiono bardziej szczegółowo w części 7.

Zalecenia ESH/ESC 2007 słusznie utrzymały zasadę, że w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym 5 podstawowych grup leków hipotensyjnych można uznać za leki pierwszego rzutu. Argumenty przemawiające za tym, że wątpliwości dotyczące β -adrenolityków i sartanów, które zadecydowały o obniżeniu rangi tych dwóch grup leków w zaleceniach brytyjskich NICE/BHS 2006, nie są dostatecznie silne, by wyeliminować je z zaleceń europejskich, przedstawione zostały wraz z komentarzem w rozdziale 4.4. Przykład α -adrenolityków pokazuje, że pozbawienie rangi leków pierwszego rzutu jakiejś grupy leków hipotensyjnych powoduje marginalizację ich stosowania, tymczasem w wielu sytuacjach klinicznych w nadciśnieniu tętniczym β -adrenolityki i sartany są bardzo przydatne.

Można natomiast żałować, że nie przyjęto zastosowanego w NICE/BHS 2006 podziału preferencji lekowych w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym na podstawie kryterium wiekowego, a więc do 50. roku życia na: inhibitory ACE, sartany (tylko alternatywa w NICE/BHS 2006) i β -adrenolityki (leki

Tabela VI. Stany przemawiające za stosowaniem określonych klas leków hipotensyjnych**Table VI.** Conditions favouring use of some antihypertensive drugs versus others

Diuretyki tiazydowe	β -adrenolityki	Antagoniści wapnia (pochodne dihydropirydyny)	Antagoniści wapnia (werapamil/diltiazem)
<ul style="list-style-type: none"> • Izolowane nadciśnienie skurczowe (w podeszłym wieku) • Niewydolność serca • Nadciśnienie u osób rasy czarnej 	<ul style="list-style-type: none"> • Dławica piersiowa • Po zawale serca • Niewydolność serca • Tachyarytmie • Jaskra • Ciąża 	<ul style="list-style-type: none"> • Izolowane nadciśnienie skurczowe (w podeszłym wieku) • Dławica piersiowa • Przerost lewej komory • Miażdżycza tętnic szyjnych/wieńcowych • Ciąża • Nadciśnienie u osób rasy czarnej 	<ul style="list-style-type: none"> • Dławica piersiowa • Miażdżycza tętnic szyjnych • Częstoskurcz nadkomorowy
Inhibitory ACE	Antagoniści receptora angiotensynowego	Antagoniści aldosteronu	Diuretyki pętlowe
<ul style="list-style-type: none"> • Niewydolność serca • Dysfunkcja lewej komory • Po zawale serca • Nefropatia cukrzycowa • Nefropatia niecukrzycowa • Przerost lewej komory • Miażdżycza tętnic szyjnych • Białkomocz/Mikroalbuminuria • Migotanie przedsionków • Zespół metaboliczny 	<ul style="list-style-type: none"> • Niewydolność serca • Po zawale serca • Nefropatia cukrzycowa • Białkomocz/Mikroalbuminuria • Przerost lewej komory • Migotanie przedsionków • Zespół metaboliczny • Kaszel wywołany przez inhibitory ACE 	<ul style="list-style-type: none"> • Niewydolność serca • Po zawale serca 	<ul style="list-style-type: none"> • Schyłkowa niewydolność nerek • Niewydolność serca

IV rzutu w NICE/BHS 2006) oraz u starszych — diuretyki tiazydowe i antagoniści wapnia. Podział ten, bardzo praktyczny klinicznie, ma uzasadnienie patofizjologiczne i do pewnego stopnia również podstawy w badaniach klinicznych, szczególnie w odniesieniu do osób starszych.

Większe wątpliwości budzą zmiany dotyczące indywidualizacji terapii hipotensyjnej w różnych sytuacjach klinicznych, zawarte w ramce 11 i tabeli VI, z których lekarze będą często korzystać. Można odnieść ogólne wrażenie, że w tym względzie punkt ciężkości został sztucznie przesunięty nadmiernie w kierunku sartanów. Przykładem jest postawienie sartanów jako grupy leków równoważnej inhibitorom ACE u pacjentów z przebyłym zawałem serca lub z niewydolnością krążenia w każdym z tych wskazań, na podstawie jednego badania klinicznego (VALIANT, CHARM) wobec wielu dowodów dla inhibitorów ACE. Wynikające z metaanaliz zastrzeżenia wobec sartanów dotyczące efektywności redukcji ryzyka zawału serca, choć nie znalazły odzwierciedlenia w zaleceniach ESH/ESC, wobec do-

brej tolerancji tej grupy leków mogą mieć znaczenie u pacjentów z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca. Zastrzeżenia te mogą być częściowo wyjaśnione w przyszłym roku przez badanie ONTARGET, w którym porównanie sartanu i inhibitora ACE dotyczy populacji podobnej do populacji badania HOPE. U pacjentów z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca zastosowano kryterium objawowe (*angina pectoris*), tymczasem to inhibitory ACE (EUROPA, HOPE), biorąc pod uwagę zmniejszenie ryzyka kolejnych incydentów, mają obok β -adrenolityków większe uzasadnienie. W prewencji wtórnej udaru mózgu, choć najważniejsze jest obniżanie ciśnienia, trudno uznać β -adrenolityki za leki preferowane na równi z innymi grupami. W nadciśnieniu u kobiet w ciąży umieszczono antagonistów wapnia przed metyldopą, choć tylko ten ostatni lek jest pierwszego rzutu, niezależnie od trymestru ciąży.

6.2.2. Monoterapia (ramka 12)

Leczenie można rozpoczynać od podawania jednego leku, który początkowo należy zastosować w ma-

Tabela VII. Bezwzględne i względne przeciwwskazania do stosowania leków hipotensyjnych**Table VII.** Compelling and possible contraindications to use of antihypertensive drugs

	Jednoznaczne	Możliwe
Diuretyki tiazydowe	Dna moczanowa	Zespół metaboliczny Nietolerancja glukozy Cięża
β-adrenolityki	Astma oskrzelowa Blok przedsionkowo-komorowy (II lub III stopnia)	Choroba tętnic obwodowych Zespół metaboliczny Nietolerancja glukozy Sportowcy i pacjenci aktywni fizycznie Przewlekła obturacyjna choroba płuc
Antagoniści wapnia (pochodne dihydropirydyny)		Tachyarytmie Niewydolność serca
Antagoniści wapnia (werapamil/diltiazem)	Blok przedsionkowo-komorowy (II lub III stopnia) Niewydolność serca	
Inhibitory ACE		Cięża Obrzęk naczynioruchowy Hiperkalemia Obustronne zwężenie tętnic nerkowych
Antagoniści receptora angiotensynowego		Cięża Hiperkalemia Obustronne zwężenie tętnic nerkowych
Antagoniści aldosteronu		Niewydolność nerek Hiperkalemia

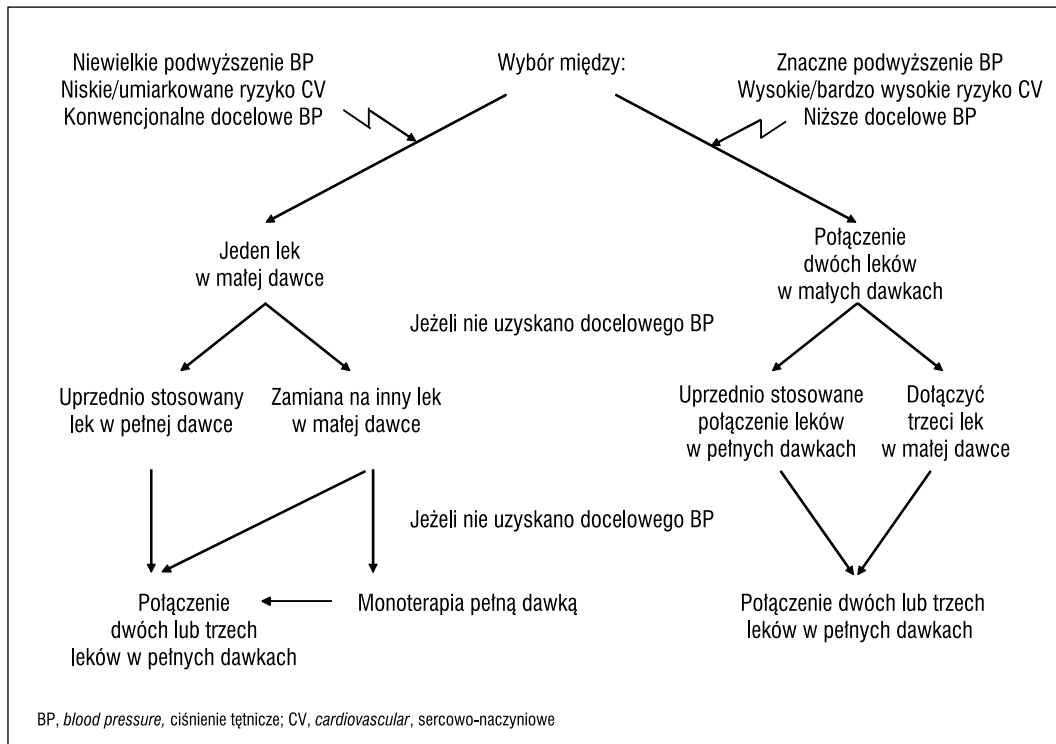
łej dawce. Jeżeli nie uzyskuje się kontroli ciśnienia, można zastosować pełną dawkę początkowego leku lub zastąpić go lekiem z innej klasy (który także powinien być podawany początkowo w małej, a następnie w pełnej dawce). Zamiana na lek z innej klasy jest konieczna, jeżeli pierwszy lek nie spowodował obniżenia ciśnienia tętniczego lub wywołał ważne działania niepożądane. Ta strategia „sekwencyjnej monoterapii” może pozwolić na identyfikację leku, na który dany pacjent reaguje najlepiej pod względem zarówno skuteczności, jak i tolerancji. Niemniej, mimo że odsetek pacjentów reagujących na leczenie (spadek ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg, a ciśnienia rozkurczowego o ≥ 10 mm Hg) dowolnym lekiem w monoterapii wynosi w przybliżeniu 50% [588], każdy lek stosowany w monoterapii po-

zwala osiągnąć docelowe ciśnienie ($< 140/90$ mm Hg) u nie więcej niż 20–30% pacjentów w całej populacji chorych na nadciśnienie, z wyjątkiem chorych z nadciśnieniem stopnia 1. [589, 590]. Co więcej, procedura dobierania najlepszego leku jest pracochłonna i frustrująca zarówno dla lekarzy, jak i dla pacjentów, co prowadzi do nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych oraz niepotrzebnego opóźnienia kontroli ciśnienia, która jest pilnie potrzebna u pacjentów z nadciśnieniem z grupy wysokiego ryzyka. Nadzieje w tej kwestii wiąże się z farmakogenomiką, która w przyszłości może pozwolić na identyfikację leków stwarzających największą szansę skuteczności oraz korzyści z leczenia u poszczególnych pacjentów. Należy zachęcać do prowadzenia badań w tej dziedzinie.

Diagram możliwości rozpoczynania terapii hipotensyjnej i dalszego postępowania (ryc. 3) zasadniczo się nie zmienił. Nadal zawiera on tę samą nieścisłość; nie uwzględnia bardzo często wykorzystywanej i ze względu na małe ryzyko objawów niepożądanych najlepszej, możliwości dodania małej dawki drugiego leku w razie nieskuteczności małej dawki leku zastosowanego w monoterapii. Taki schemat był wykorzystywany na przykład w badaniu LIFE czy INVEST. Warto również zauważyć, że doprecyzowano miejsce terapii skojarzonej w inicjowaniu terapii. Leczenie należy rozpocząć od dwóch leków w przypadku wyższych wartości ciśnienia, czyli, *de facto*, od nadciśnienia umiarkowanego i wtedy gdy ciśnienie docelowe jest niskie (towarzysząca cukrzyca, przebyte incydenty sercowo-naczyniowe lub nefropatia), a więc spadek ciśnienia tętniczego powinien być znaczący. Pod tym względem zalecenia ESH/ESC przyznały rację rekomendacjom JNC 7. Widać także wyraźną tendencję wzrastającej roli terapii skojarzonej od początku leczenia wraz z obniżaniem ciśnienia docelowego w wielu grupach pacjentów.

6.2.3. Leczenie skojarzone

W większości prób klinicznych najczęściej stosowanym schematem leczenia umożliwiającym skuteczne obniżenie ciśnienia i osiągnięcie z góry zaplanowanego ciśnienia docelowego było połączenie dwóch lub więcej leków hipotensyjnych. Stwierdzono, że leczenie skojarzone jest jeszcze częściej potrzebne u pacjentów z cukrzycą, chorobą nerek lub z grupy wysokiego ryzyka, a zasadniczo zawsze wtedy, gdy dąży się do niższego ciśnienia docelowego [311]. Na przykład w niedawno przeprowadzonej dużej próbie klinicznej u pacjentów z nadciśnieniem z grupy wysokiego ryzyka mniej więcej 9 na 10 pacjentów otrzymywało co najmniej dwa leki hipotensyjne, aby uzyskać obniżenie ciśnienia poniżej 140/90 mm Hg [330].



Rycina 3. Strategia leczenia hipertensyjnego oparta na monoterapii w porównaniu z terapią skojarzoną
Figure 3. Monotherapy versus combination therapy strategies

W wytycznych ESH/ESC z 2003 roku [3] zalecano, aby nie ograniczać terapii dwulekowej tylko do często koniecznego kolejnego etapu leczenia po próbach monoterapii, ale również rozważać podawanie dwóch leków zamiast monoterapii jako leczenie pierwszego wyboru (ryc. 3). Oczwistą wadą rozpoczęcia leczenia od podawania dwóch leków jest potencjalne ryzyko narażenia niektórych pacjentów na podawanie niepotrzebnego drugiego leku. Natomiast wśród zalet takiego postępowania należy wymienić to, że (1) stosując leczenie skojarzone, można często podawać oba leki w dość małych dawkach, które rzadziej wywołują działania niepożądane w porównaniu z monoterapią pełną dawką; (2) można uniknąć frustracji związanej z wielokrotnym i bezowocnym poszukiwaniem skutecznej monoterapii u pacjentów z bardzo wysokim ciśnieniem lub powikłaniami narządowymi; (3) dostępne są stałe połączenia małych dawek dwóch leków w jednej tabletkie, dzięki czemu możliwe jest uproszczenie leczenia, co poprawia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów; ponadto (4) rozpoczęcie leczenia od połączenia dwóch leków może pozwolić na szybsze uzyskanie ciśnienia docelowego niż w przypadku monoterapii. Może to mieć zasadnicze znaczenie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, ponieważ w badaniu VALUE większe zmniejszenie ciśnienia tętniczego

($-3,8/-2,2$ mm Hg) w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia w grupie leczonej amlodipiną w porównaniu z grupą otrzymującą walsartan wiązało się z różnicą częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych na korzyść grupy leczonej bardziej skutecznie [335]. Należy więc rozważać terapię skojarzoną jako leczenie pierwszego wyboru, zwłaszcza w przypadku wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, czyli u osób, u których ciśnienie znacznie przekracza wartość progową upoważniającą do rozpoznania nadciśnienia (np. ciśnienie skurczowe przekraczające tę wartość o ponad 20 mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe przekraczające ją o ponad 10 mm Hg), bądź jeżeli mniejszego stopnia podwyższenie ciśnienia wiąże się z licznymi czynnikami ryzyka, subklinicznymi powikłaniami narządowymi, cukrzycą, chorobą nerek lub współistniejącą jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego. We wszystkich tych sytuacjach istnieje potrzeba znacznego obniżenia ciśnienia (ze względu na początkowo wysokie wartości ciśnienia lub niższe ciśnienie docelowe), a efekt ten jest trudny do uzyskania za pomocą monoterapii.

Leki hipotensyjne z różnych klas można łączyć, jeżeli: (1) mają one różne i uzupełniające się mechanizmy działania; (2) uzyskano dowody, że efekt hipotensyjny danego leczenia skojarzonego jest większy od efektu podawania poszczególnych jego składników; (3) połącze-

nie leków może się charakteryzować korzystnym profilem tolerancji, ponieważ uzupełniające się mechanizmy działania powodują minimalizację działań niepożądanych poszczególnych leków. Następujące połączenia dwulekowe, zaznaczone liniami ciągłymi na schemacie przedstawionym na rycinie 4, okazały się skuteczne i dobrze tolerowane, a ponadto zastosowano je z powodzeniem w randomizowanych próbach klinicznych, w których oceniano skuteczność leczenia:

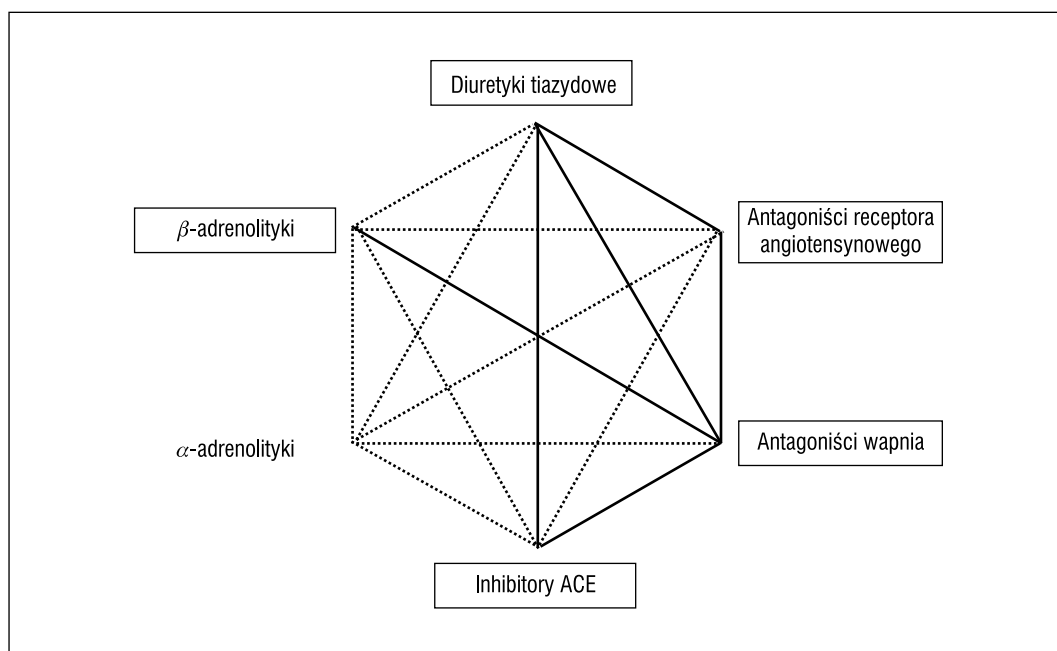
- Diuretyk tiazydowy i inhibitor ACE,
- Diuretyk tiazydowy i antagonist receptoru angiotensynowego,
- Antagonista wapnia i inhibitor ACE,
- Antagonista wapnia i antagonist receptoru angiotensynowego,
- Antagonista wapnia i diuretyk tiazydowy,
- Beta-adrenolityk i antagonist wapnia (z grupy pochodnych dihydropirydyny).

Połączenie diuretyku tiazydowego i β -adrenolityku jest tradycyjnym połączeniem stosowanym z powodzeniem w wielu próbach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo lub aktywne leczenie, ale obecnie istnieją dane wskazujące na to, że leki te wywierają niekorzystne działania metaboliczne, które mogą być bardziej nasilone, kiedy podaje się je razem (patrz części 4.4.5 i 4.5.5). Tego połączenia, chociaż wciąż stanowi ono jeden z pełnoprawnych sposobów leczenia, należy więc unikać u pacjentów z zespołem metabolicznym, a także w przypadku wysokiego ryzyka wystąpienia cukrzycy. Połączenie tiazydu i diuretyku oszczędzającego potas (amiloridu, triamterenu lub spironolaktonu) jest powszechnie stosowane od lat w celu zapobiegania utracie potasu związanej z podawaniem tiazydu, co może zmniejszać ryzyko nagłego zgonu [591], zapobiegać nietolerancji glukozy oraz zmniejszać częstość występowania cukrzycy związanej z hipokaliemią wywołaną przez tiazyd [592, 593]. Przedmiotem niedawnych badań było połączenie inhibitora ACE z antagonistą receptoru angiotensynowego. Mimo że leki wchodzące w skład tego połączenia mogą interferować — wprawdzie na różnych poziomach — z tym samym mechanizmem fizjologicznym, stwierdzono, że takie połączenie powoduje nieco większe obniżenie ciśnienia tętniczego oraz silniej wpływa na zmniejszenie białkomoczu niż każdy z jego składników oddzielnie, zarówno w nefropatii cukrzycowej, jak i nefropatii niezwiązanej z cukrzycą [446, 594]. Wykazano również, że takie skojarzenie poprawia przeżywalność w niewydolności serca [595]. Mimo że wciąż nie jest jasne, czy podobnych korzyści nie można by uzyskać, zwiększając po prostu dawkę jednego z jej składników w monoterapii [449, 596], więcej danych na temat korzyści z łączenia inhibitora ACE z antagonistą receptoru angiotensynowego

dostarczy badanie ONTARGET [339]. Możliwe są również inne połączenia, ale stosuje się je rzadziej, a dowody ich skuteczności terapeutycznej są bardziej ograniczone. Niektóre z tych kombinacji zaznaczono liniami przerywanymi na schemacie na rycinie 4.

Należy wreszcie zauważyć, że obecnie powszechnie są dostępne połączenia dwóch leków w jednej tablecie, zwykle w małych dawkach (choć czasami zarówno w mniejszych, jak i większych dawkach), a zwłaszcza połączenia antagonisty receptora angiotensynowego z diuretykiem tiazydowym, inhibitora ACE z diuretykiem tiazydowym lub antagonistą wapnia, β -adrenolityku z diuretykiem oraz tiazydu z diuretykiem oszczędzającym potas. Mimo że stała proporcja dawek składników leku złożonego ogranicza elastyczność zwiększania i zmniejszania intensywności leczenia, stosowanie stałych kombinacji zmniejsza liczbę tabletek, które muszą być przyjmowane przez pacjenta, a to wywiera korzystny wpływ na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych [584, 597]. Preparatami złożonymi można zastępować stosowane do tej pory dwa leki, za pomocą których uzyskano dobrą kontrolę ciśnienia, ale stałe połączenia małych dawek można również rozważać jako leczenie pierwszego wyboru, o ile jest wskazane rozpoczęcie leczenia od połączenia dwóch leków, a nie monoterapii. Należy podkreślić, że połączenia dwóch leków nie zawsze umożliwiają uzyskanie odpowiedniej kontroli ciśnienia i u niektórych pacjentów konieczne jest stosowanie trzech lub czterech leków, zwłaszcza w przypadku występowania choroby nerek lub innych powikłanych postaci nadciśnienia. Dalsze informacje na temat zalet tej strategii leczenia będą dostępne po ukończeniu badania ACCOMPLISH [598], w którym porównuje się wpływ leczenia rozpoczynanego stałym połączeniem inhibitora ACE i antagonisty wapnia lub diuretyku na chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Zasady łączenia leków hipotensyjnych w terapii skojarzonej uległy pewnym modyfikacjom. Autorzy uznali za rekomendowane tylko te połączenia leków, dla których wykazano korzyści w dużych randomizowanych badaniach klinicznych. Wyjątek stanowi połączenie β -adrenolityku z diuretykiem tiazydowym, którego, mimo wielu udanych badań vs. placebo, nie zaleca się u pacjentów z zespołem metabolicznym w związku ze zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy. Wydaje się, że w świetle badania ASCOT tego połączenia w terapii dwulekowej należy unikać u wszystkich pacjentów. Inne połączenia, które straciły rekomendację (zmiana linii ciągłej na przerywaną na tradycyjnej rycinie w formie gwiazdy) to α -adrenolityk + β -adrenolityk i α -adrenolityk + inhibitor ACE. Rycina ta, bardzo popularna



Rycina 4. Możliwe połączenia niektórych klas leków hipotensyjnych. Liniami ciągłymi zaznaczono połączenia preferowane w ogólnej populacji pacjentów z nadciśnieniem. Ramkami zaznaczono klasy leków, dla których udowodniono korzyści w kontrolowanych próbach klinicznych

Figure 4. Possible combinations between some classes of antihypertensive drugs. The preferred combinations in the general hypertensive population are represented as thick lines. The frames indicate classes of agents proven to be beneficial in controlled intervention trials

w poprzednich zaleceniach, została oparta wyłącznie na badaniach *Evidence Based Medicine* w nadciśnieniu niepowikłanym, przez co traci jednak nieco wymiar praktyczny. Niektóre połączenia mimo linii przerywanej znajdują bez wątpienia swoje miejsce w terapii hipotensyjnej w szczególnych sytuacjach: α -adrenolityk + β -adrenolityk (guz chromochłonny), inhibitor ACE + sartan (towarzysząca nefropatia), inhibitor ACE + β -adrenolityk (towarzysząca niewydolność krążenia). Wprowadza to jednak niepotrzebne wątpliwości wśród lekarzy.

W zaleceniach dotyczących terapii skojarzonej brakuje podkreślenia wyjątkowej pozycji połączenia dihydropirydynowego antagonisty wapnia i inhibitora ACE, wynikającego z wyników badania ASCOT (amlodipina + perindopril) — jedyne badania, w którym wykazano różnicę w zmniejszeniu śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej na korzyść tego połączenia. Ze względów praktycznych warto było również podkreślić siłę działania hipotensyjnego połączenia diuretyku tiazydowego z lekami blokującymi układ renina–angiotensyna, któremu poświęcono wiele badań, wykazujących korzyści w zakresie „twardych punktów końcowych”. Z kolei połączenie niedihydropirydynowego antagonisty wapnia i inhibitora ACE charakteryzuje się bardzo korzystnym profilem metabolicznym i własnościami nefroprotekcijnymi.

Omawiając rolę preparatów złożonych, w zaleceniach wśród dostępnych leków nie powinno się już wymieniać połączenia diuretyku tiazydowego z β -adrenolitykiem. Na omówienie natomiast zasługuje możliwość rozpoczęcia terapii hipotensyjnej już w nadciśnieniu łagodnym od preparatu złożonego, zawierającego dawki „zredukowane” (o połowę mniejsze od małych dawek hipotensyjnych). Ta strategia leczenia wykazała skuteczność hipotensyjną (badanie STRATHE), a w świetle wyników badania ADVANCE (perindopril + indapamid w dawkach zredukowanych) stanie się jednym z bardziej popularnych w populacji pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą.

7. Postępowanie w szczególnych sytuacjach

7.1. Osoby w podeszłym wieku (ramka 13)

Należy podkreślić, że pacjenci w podeszłym wieku z nadciśnieniem są grupą charakteryzującą się szczególnie dużym ryzykiem zagrożenia udarem mózgu, zawałem lub niewydolnością serca oraz niewydolnością nerek. Ponadto, zwiększona liczba chorób współistniejących i innych zażywanych leków

sprawia, że leczenie nadciśnienia tętniczego jest szczególnie trudne. Nie możemy zgodzić się z autormi wytycznych ESH/ESC, którzy uznali, że β -adrenolityki mogą być rekomendowane jako leki pierwszego rzutu. W naszej opinii, jako lek podstawowy należy wybrać diuretyk tiazydowy w małej dawce, dihydropirydynowego antagonistę wapnia, ewentualnie inhibitor ACE. Ponadto stosowanie stałych połączeń wymienionych leków w małych dawkach jest również godne polecenia. Preferowane powinny być leki długodziałające, a oceny reakcji ortostatycznej należy dokonywać przy każdej intensyfikacji terapii. Mimo że nadal brakuje pełnych wyników badania HYVET, terapia osób po 80. roku życia powinna być rozpoczynana, jeśli wartości ciśnienia stale przekraczają wartości 160/90 mm Hg. W świetle dostępnych danych należy dążyć do ostrożnego obniżenia ciśnienia poniżej tych wartości.

7.2. Cukrzyca (ramki 14 i 15)

W wytycznych na temat indywidualizacji leczenia hipotensyjnego u chorych na cukrzycę doszło do pewnego przesunięcia akcentów. W ramce nie ma już wcześniejszego zalecenia zastosowania leku blokującego układ renina–angiotensyna u każdego pacjenta z mikroalbuminurią, również w przypadku prawidłowego ciśnienia, choć taka sugestia pojawia się w tekście. Ta zmiana jest dyskusyjna.

Odchodzi się natomiast od dotychczasowego podziału preferencji dla leków blokujących układ renina–angiotensyna ze względu na działanie nefroprotektoryjne — inhibitory ACE w cukrzycy typu 1 i sartany w cukrzycy typu 2. Wpływ na to miały zapewne wyniki znanej metaanalizy Strippoli i wsp. wykazujące, że jedynie inhibitory ACE zmniejszają śmiertelność w nefropatii cukrzycowej. Konsekwentnie w tabeli VI, opisującej indywidualizację terapii, sartany nie powinny być stawiane na równi z inhibitorami ACE w cukrzycy z dysfunkcją nerek.

Zalecenia dotyczące cukrzycy nie mogły uwzględnić wyników badania ADVANCE, które opublikowano we wrześniu tego roku. Umacniają one pozycję inhibitorów ACE i wykazują korzyści skojarzenia go z diuretykiem tiazydopodobnym. Taka właśnie kombinacja (perindopril + indapamid) zastosowana jako „nakładka” na dotychczasowe leczenie hipotensyjne, zawierające również leki blokujące układ renina–angiotensyna, spowodowała istotne zmniejszenie powikłań makro- i mikroangiopatycznych oraz śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej. Korzyści wykazały poza spodziewane na podstawie dodatkowego efektu hipotensyjnego.

Ramka 13. Leczenie hipotensyjne pacjentów w podeszłym wieku

- W randomizowanych próbach klinicznych u pacjentów w wieku ≥ 60 lat z nadciśnieniem skurczowo-rozkurczowym lub izolowanym nadciśnieniem skurczowym wykazano, że leczenie hipotensyjne umożliwiło znaczne zmniejszenie chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.
- Farmakoterapię można rozpoczynać od podawania diuretyków tiazydowych, antagonistów wapnia, antagonistów receptora angiotensynowego, inhibitorów ACE oraz β -adrenolityków, zgodnie z ogólnymi zaleceniami. W próbach klinicznych dotyczących leczenia izolowanego nadciśnienia skurczowego wykazano korzyści ze stosowania tiazydów i antagonistów wapnia, ale subanalizy przeprowadzone w innych próbach klinicznych dowodzą również skuteczności antagonistów receptora angiotensynowego.
- Początkowe dawki powinny być mniejsze, a późniejsze zwiększanie intensywności leczenia powinno następować bardziej stopniowo ze względu na większe prawdopodobieństwo działań niepożądanych, zwłaszcza u wrażliwych na takie działania osób w bardzo podeszłym wieku.
- Docelowe ciśnienie tętnicze jest takie samo jak u młodszych pacjentów, czyli $< 140/90$ mm Hg lub jeszcze mniej, jeżeli jest to dobrze tolerowane. Wielu pacjentów w podeszłym wieku wymaga dwóch lub więcej leków w celu uzyskania kontroli ciśnienia, a szczególnie trudne może być obniżenie ciśnienia skurczowego poniżej 140 mm Hg.
- Farmakoterapia powinna być dostosowana do czynników ryzyka, powikłań narządowych oraz współistniejących chorób układu sercowo-naczyniowego i innych chorób, które często występują u osób w podeszłym wieku. Ze względu na zwiększone ryzyko ortostatycznych spadków ciśnienia należy zawsze dokonywać jego pomiarów również w pozycji stojącej.
- U osób w wieku 80 lat lub więcej dowody korzyści z leczenia hipotensyjnego są na razie niejednoznaczne. Nie ma jednak powodu, aby przerywać skuteczne i dobrze tolerowane leczenie, kiedy pacjent osiągnie wiek 80 lat.

7.3. Choroba naczyń mózgowych (ramka 16)

Tegoroczne zalecenia uwzględniły wyniki nowych badań (MOSES) i nowe analizy wcześniej-

Ramka 14. Leczenie hipotensyjne chorych na cukrzycę

- Jeżeli jest to wskazane, wszystkich pacjentów z cukrzycą należy zachęcać do stosowania intensywnych metod niefarmakologicznych, zwracając szczególną uwagę na redukcję masy ciała i zmniejszenie spożycia soli w cukrzycy typu 2.
- Docelowe ciśnienie tętnicze powinno wynosić < 130/80 mm Hg, a podawanie leków hipotensyjnych można rozpocząć już wtedy, gdy ciśnienie mieści się w zakresie wartości wysokich prawidłowych.
- W celu obniżenia ciśnienia można stosować wszystkie skuteczne i dobrze tolerowane leki hipotensyjne. Często konieczne jest łączne stosowanie dwóch lub więcej leków.
- Dostępne dane wskazują na to, że obniżenie ciśnienia tętniczego chroni również przed występowaniem i rozwojem uszkodzenia nerek. Pewną dodatkową ochronę można uzyskać poprzez stosowanie inhibitora układu renina–angiotensyna (antagonisty receptora angiotensynowego lub inhibitora ACE).
- Inhibitor układu renina–angiotensyna powinien być stałym składnikiem leczenia skojarzonego oraz preferowanym lekiem w monoterapii.
- Mikroalbuminuria powinna skłaniać do stosowania leków hipotensyjnych już wtedy, gdy ciśnienie mieści się w zakresie wartości wysokich prawidłowych. Inhibitory układu renina–angiotensyna silniej wpływają na zmniejszenie białkomoczu, dlatego w takiej sytuacji powinny być preferowanymi lekami.
- Planując strategię leczenia, należy rozważyć interwencję ukierunkowaną na wszystkie czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, włącznie ze stosowaniem statyny.
- Ze względu na większe ryzyko ortostacyjnych spadków ciśnienia należy dokonywać jego pomiarów również w pozycji stojącej.

szych badań klinicznych (PROGRESS) dotyczących prewencji wtórnej udaru mózgu. W konsekwencji zalecono terapię hipotensyjną również u pacjentów z ciśnieniem wysokim prawidłowym i obniżono ciśnienie docelowe do wartości poniżej 130/80 mm Hg. Warto jednak zauważyć, że korzyści związane z obniżeniem ciśnienia do bardzo niskich wartości zaobserwowane w badaniu PROGRESS, dotyczą leczenia inhibitorem ACE (perindopril), a więc lekiem cofającym zakres autoregulacji krążenia mózgowego

Ramka 15. Leczenie hipotensyjne pacjentów z dysfunkcją nerek

- Dysfunkcja i niewydolność nerek wiążą się z bardzo dużym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych.
- Ochrona przed progresją dysfunkcji nerek wymaga spełnienia dwóch głównych warunków: a) ścisłej kontroli ciśnienia tętniczego (< 130/80 mm Hg, a nawet mniej, jeżeli białkomocz przekracza 1 g/d); b) zmniejszenia białkomoczu do wartości jak naj-bliższych normy.
- Osiągnięcie docelowego ciśnienia tętniczego wymaga zwykle stosowania połączenia kilku leków hipotensyjnych (w tym diuretyku pętlowego).
- W celu zmniejszenia białkomoczu konieczne jest stosowanie antagonisty receptora angiotensynowego, inhibitora ACE lub połączenia leków z obu tych klas.
- Uzyskano niejednoznaczne dane na temat tego, czy blokada układu renina–angiotensyna przynosi swoiste korzyści pod względem zapobiegania stwardnieniu nerek lub opóźniania jego rozwoju u pacjentów z nadciśnieniem bez cukrzycy i białkomoczu, z wyjątkiem być może Afroamerykanów. Wydaje się jednak, że stosowanie jednego z tych leków w ramach leczenia skojarzonego, wymaganego u takich pacjentów, jest dobrze uzasadnione.

U pacjentów z uszkodzeniem nerek trzeba często rozważać zintegrowaną interwencję terapeutyczną (obejmującą leczenie hipotensyjne, statynę i leczenie przeciwplateletowe), ponieważ w tej sytuacji ryzyko sercowo-naczyniowe jest niezwykle duże.

w lewo (dobra perfuzja mózgową mimo niskiego ciśnienia) i to w skojarzeniu z diuretykiem tiazydopodobnym (indapamid), który był odpowiedzialny za dodatkowy efekt hipotensyjny (uwrażliwienie na działanie hipotensyjne inhibitora ACE). Nie można wykluczyć, że tak głębokie obniżenie ciśnienia za pomocą leków z grup o mniej korzystnym wpływie na remodeling tętniczek mózgowych, nie przyniesie spodziewanych korzyści.

Mimo że kluczowe badania dotyczące korzyści leczenia hipotensyjnego w prewencji wtórnej udaru mózgu oparte są na diuretyku tiazydopodobnym (indapamid), inhibitorach ACE i sartanach zalecenia sugerują, że terapię hipotensyjną można rozpocząć od każdej z pięciu grup leków. Ma to podkre-

Ramka 16. Leczenie hipotensyjne pacjentów z chorobą naczyń mózgowych

- U pacjentów z udarem mózgu lub incydem przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie leczenie hipotensyjne znacznie zmniejsza częstość występowania ponownych udarów mózgu, a także zmniejsza współistniejące wysokie ryzyko incydentów sercowych.
- Leczenie hipotensyjne przynosi korzyści u pacjentów z nadciśnieniem, a także u osób z ciśnieniem wysokim prawidłowym. Docelowe ciśnienie tętnicze powinno wynosić < 130/80 mm Hg.
- Ponieważ dane uzyskane w próbach klinicznych wskazują na to, że korzyść z leczenia wynika przede wszystkim z samego obniżenia ciśnienia, można stosować wszystkie dostępne leki i ich racjonalne połączenie. W próbach klinicznych uzyskano dane dotyczące głównie inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensynowego, które stosowano razem z diuretykami i innymi konwencjonalnymi lekami. Potrzeba jednak więcej dowodów, zanim będzie można uznać, że udowodniono swoisty ochronny wpływ inhibitorów układu renina–angiotensyna na naczynia mózgowe.
- Na razie nie ma dowodów na to, że obniżenie ciśnienia tętniczego przynosi korzyści w świeżym udarze mózgu, ale toczą się dalsze badania. Do czasu uzyskania nowych danych leczenie hipotensyjne należy rozpocząć wtedy, gdy nastąpi stabilizacja sytuacji klinicznej po udarze, zwykle po kilku dniach od incydentu. Potrzebne są dodatkowe badania w tej dziedzinie, ponieważ zaburzenia czynności poznawczej występują u około 15% osób, a otępienie u około 5% osób w wieku ≥ 65 lat.
- W badaniach obserwacyjnych stwierdzono związek między ciśnieniem tętniczym a pogarszaniem się czynności poznawczej i występowaniem otępienia. Uzyskano pewne dowody wskazujące na to, że jedno i drugie można nieco opóźnić poprzez leczenie hipotensyjne.

ślić, że najistotniejszy jest sam efekt hipotensyjny. Wydaje się jednak, że efektywność β -adrenolityków, a na pewno atenololu, w zmniejszaniu ryzyka udaru mózgu jest mniejsza niż innych grup leków i rekomendowanie β -adrenolityków w prewencji wtórnej powikłań mózgowych nie jest uzasadnione.

7.4. Choroba wieńcowa i niewydolność serca (ramka 17)

Wskazania dotyczące indywidualizacji terapii hipotensyjnej u pacjentów z przebyłym zawałem serca, przewlekłą chorobą wieńcową lub niewydolnością krążenia są najbardziej kontrowersyjną częścią zaleceń ESH/ESC 2007. Zastrzeżenia związane z obniżeniem ciśnienia docelowego w tych grupach chorych zostały przedstawione we wcześniejszym komentarzu.

Kwestia wyboru leków hipotensyjnych u pacjentów z powikłaniami kardiologicznymi została ujęta nieco w oderwaniu od klasycznych ustaleń wiedzy kardiologicznej, zawartych w wytycznych leczenia choroby wieńcowej i niewydolności krążenia. W przypadku powikłań sercowo-naczyniowych leczenie hipotensyjne odbywa się niejako „w tle”, ponieważ standardem, ze względu na poprawę rokowania u pacjentów po zawale serca i/lub z niewydolnością krążenia, jest stosowanie β -adrenolityków i inhibitorów ACE i objawowo diuretyków, a więc leków, które mają działanie hipotensyjne. Obecność nadciśnienia może co najwyżej wpływać na dawki leków. Stąd umieszczenie sartanów jako leków preferowanych w towarzyszącej niewydolności krążenia i po zawale, a antagonistów w towarzyszącej dławicy piersiowej, czyli w istocie chorobie niedokrwiennej serca, jest dyskusyjne.

Wydaje się, że w tym punkcie zalecenia ESH powinny również uwzględniać zgodnie ze standardami towarzystw kardiologicznych zasadę efektu klasy. W odróżnieniu od niepowikłanego nadciśnienia tętniczego, obecność powikłań sercowo-naczyniowych wiąże się z dużym ryzykiem zgonu i kolejnych incydentów sercowo-naczyniowych i dlatego w obrębie klasy leków stosuje się tylko te, które mają udowodnione korzystne działanie w zakresie redukcji tego ryzyka. Na przykład w przypadku β -adrenolityków stosowanych w niewydolności krążenia wskazania dotyczą jedynie bisoprololu (CIBIS), karwedilolu (wiele badań) i bursztynianu metoprololu (MERIT-HF), w przypadku inhibitorów ACE w stabilnej chorobie niedokrwiennej serca — perindoprilu (EUROPA) i ramiprilu (HOPE), a pacjentów po zawale serca — enalaprilu (SOLVD), perindoprilu (PREAMI), ramiprilu (AIRE) i trandolaprilu (TRACE).

7.5. Migotanie przedsionków

Nadciśnienie tętnicze jest najważniejszym czynnikiem ryzyka migotania przedsionków w skali populacji [627]. Migotanie przedsionków powoduje około 2–5-krotny wzrost ryzyka chorobowości i umieralno-

Ramka 17. Leczenie hipotensyjne pacjentów z chorobą wieńcową i niewydolnością serca

- U pacjentów, którzy przeżyli ostrą fazę zawału serca, wczesne podawanie β -adrenolityków, inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensynowego zmniejsza częstość występowania ponownych zawałów i zgonów. Te korzystne efekty można przypisywać swoistym właściwościom ochronnym tych leków, ale być może również następującemu jednocześnie niewielkiemu obniżeniu ciśnienia tętniczego.
- Leczenie hipotensyjne przynosi również korzyści u pacjentów z nadciśnieniem i przewlekłą chorobą wieńcową. Wydaje się, że korzyści te zależą od stopnia obniżenia ciśnienia, a można je uzyskać, stosując różne leki i ich kombinacje (w tym także antagonistów wapnia). Korzystny efekt wykazano również wtedy, gdy początkowe ciśnienie wynosiło $< 140/90$ mm Hg, a uzyskano ciśnienie wynoszące około $130/80$ mm Hg lub mniej.
- U pacjentów z zastoinową niewydolnością nadciśnienie często występuje w wywiadzie, natomiast podwyższone ciśnienie tętnicze obserwuje się stosunkowo rzadko. U tych pacjentów w leczeniu można stosować tiazydy i diuretyki pętlowe, do których można dołączać β -adrenolityki, inhibitory ACE, antagonistów receptora angiotensynowego i antagonistów aldosteronu. Należy natomiast unikać antagonistów wapnia, chyba że leki te są potrzebne do kontroli ciśnienia tętniczego lub opanowania dławicy piersiowej.
- U pacjentów z nadciśnieniem w wywiadzie często występuje rozkurczowa niewydolność serca, która wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Obecnie nie ma dowodów, aby któryś z leków hipotensyjnych miał w tej sytuacji przewagę nad innymi.

ści z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz znaczny wzrost ryzyka udaru mózgu o etiologii zatorowej [628]. Stwierdzono, że niezależnymi wskaźnikami prognostycznymi występowania nowych przypadków migotania przedsionków są zwiększona masa lewej komory i powiększenie lewego przedsionka [215]. Wydaje się, że pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i tymi zmianami wymagają intensywnego leczenia hipotensyjnego. Ścisła kontrola ciśnienia tętniczego jest wymagana zwłaszcza wtedy, gdy stosuje się leczenie przeciw-

krzepliwe, ponieważ udary mózgu i incydenty krwawienia występują częściej, jeżeli ciśnienie skurczowe wynosi ≥ 140 mm Hg [629]. Biorąc pod uwagę wyniki przeprowadzonych *post hoc* analiz danych z dwóch niedawnych prób klinicznych [376–378], w których wykazano mniejszą częstość występowania nowych przypadków migotania przedsionków w czasie leczenia antagonistami receptora angiotensynowego (*patrz* część 4.5.1), leki te mogą być preferowane, chociaż potwierdzenia tych wyników należy oczekiwać po zakończeniu trwających prób klinicznych.

W dwóch badaniach wykazano mniejszą częstość nawrotów arytmii u pacjentów z migotaniem przedsionków w wywiadzie, u których do amiodaronu dołączano lek z grupy antagonistów receptora angiotensynowego [383, 384] (*patrz* część 4.5.1). Oba te badania były stosunkowo małe i wskazane jest potwierdzenie tych wyników w trwających próbach klinicznych, zanim będzie można jednoznacznie zalecać stosowanie tych leków we wtórnej prewencji migotania przedsionków. Na razie antagoniści receptora angiotensynowego mogą być preferowanymi lekami także u pacjentów z wcześniejszymi epizodami migotania przedsionków, którzy wymagają leczenia hipotensyjnego. W metaanalizie opublikowanych danych dotyczących pierwotnej i wtórnej prewencji migotania przedsionków zarówno inhibitory ACE, jak i leki z grupy antagonistów receptora angiotensynowego powodowały podobne zmniejszenie częstości występowania incydentów arytmii u pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków i zastoinową niewydolnością serca [630]. Można więc sądzić, że blokada układu renina–angiotensyna za pomocą obu tych klas leków jest korzystna. W utrwalonym migotaniu przedsionków ważnymi klasami leków, które umożliwiają kontrolę częstości rytmu komór, pozostają β -adrenolityki oraz antagoniści wapnia, nienależący do grupy pochodnych dihydropirydyny (werapamil i diltiazem).

Wskazania dotyczące indywidualizacji terapii hipotensyjnej w prewencji migotania przedsionków i u pacjentów z nawrotowymi incydentami migotania przedsionków wynikają z nowych, ciekawych analiz dużych badań klinicznych. Znaczenie kliniczne tych wskazań nie jest jednak tak duże. W praktyce prewencja pierwotna migotania przedsionków dotyczy chorych z nadciśnieniem z przerostem mięśnia sercowego. W tych przypadkach preferowanie leków blokujących układ renina–angiotensyna jest już od dawna uznane. Z kolei wielu pacjentów z nadciśnieniem i nawrotami migotania przedsionków ma towarzyszącą niewydolność wieńcową lub niewydolność krążenia. Indywidualizacja terapii związana

z tymi powikłaniami, opisana w poprzednim podrozdziale, ma pierwszeństwo, ponieważ oparta jest na badaniach z twardymi punktami końcowymi.

7.6. Nefropatia niecukrzycowa (ramka 15)

7.7. Nadciśnienie tętnicze u kobiet (ramka 18)

7.7.1. *Doustne środki antykoncepcyjne*

Doustne środki antykoncepcyjne powodują niewielki wzrost ciśnienia tętniczego u większości kobiet, a utrwalone nadciśnienie u około 5% z nich [637, 638]. Ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych dotyczy głównie kobiet w wieku powyżej 35 lat, a także tych, które palą [638]. Nadciśnienie tętnicze wywołane przez doustne środki antykoncepcyjne jest zwykle niewielkie, a ciśnienie powraca do normy w ciągu 6 miesięcy od zaprzestania przyjmowania tych środków. Opublikowano sprzeczne doniesienia dotyczące roli doustnych środków antykoncepcyjnych w rozwoju nadciśnienia tętniczego [639], a w niektórych badaniach wiązano doustne środki antykoncepcyjne z potwierdzonym biopsyjnie uszkodzeniem nerek przy braku pierwotnej nefropatii [640]. Powszechnie uważa się, że głównym czynnikiem odpowiedzialnym za presyjne działanie tych środków są estrogeny, ale mechanizmy są wciąż nieznane [640]. Mimo że stwierdzano, iż estrogeny poprawiają czynność śródbłonna [641], ich podawanie może również stymulować syntezę angiotensynogenu w wątrobie [642]. Co więcej, rozszerzalność tętnic ulega wahaniom w czasie cyklu miesięcznego zgodnie ze zmianami stężenia estrogenów [643]. Ponadto stwierdzano, że stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych wiąże się z nasileniem albuminurii [644].

Preparaty zawierające 30 µg estrogenów oraz nie więcej niż 1 mg progestagenu uważa się za stosunkowo bezpieczne. W przekrojowym badaniu stratyfikowanym u losowo wybranej próby kobiet w Anglii wykazano jednak, że mimo iż większość złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych stosowanych w tym kraju w 1994 roku zawierała małą dawkę estrogenów, ciśnienie u kobiet przyjmujących te środki było nieco, ale istotnie większe (o 2,3/1,6 mm Hg) [637]. W dużym prospektywnym badaniu kohortowym przeprowadzonym wśród amerykańskich pielęgniarek udokumentowano dwukrotny wzrost skorygowanego względnie ryzyka nadciśnienia u osób przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne zawierające małą dawkę estrogenów [638].

Kilka badań kliniczno-kontrolnych przeprowadzonych pod koniec lat 60. XX wieku wskazywało na związek między stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych a występowaniem udaru mózgu

Ramka 18. Nadciśnienie tętnicze u kobiet

1. Leczenie nadciśnienia u kobiet

Wydaje się, że odpowiedź na wszystkie leki hipotensyjne oraz korzyści z obniżania ciśnienia tętniczego są podobne u kobiet i u mężczyzn. Należy jednak unikać stosowania inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensynowego u kobiet w ciąży lub planujących zajście w ciążę ze względu na potencjalne teratogenne działanie tych leków.

2. Doustne środki antykoncepcyjne

Nawet mała dawka estrogenów w doustnych środkach antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nadciśnienia tętniczego, udaru mózgu i zawału serca. Możliwym środkiem antykoncepcyjnym u kobiet z nadciśnieniem są preparaty zawierające tylko progestagen, ale ich wpływ na rokowanie sercowo-naczyniowe nie został dostatecznie zbadany.

3. Hormonalna terapia zastępcza

Uzyskano dane wskazujące na to, że jedyną korzyścią z tego leczenia jest zmniejszenie częstości występowania złamań kości i raka okrężnicy, któremu towarzyszy jednak zwiększone ryzyko incydentów wieńcowych, udaru mózgu, powikłań zakrzepowo-zatorowych, raka sutka, chorób pęcherzyka żółciowego oraz otępienia. Nie zaleca się stosowania takiego leczenia w celu ochrony serca u kobiet w okresie pomenopauzalnym.

4. Nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży

- Stany związane z nadciśnieniem tętniczym u kobiet w ciąży, a zwłaszcza stan przedrzucawkowy, mogą niekorzystnie wpływać na rokowanie u matki i dziecka.
- U kobiet w ciąży z ciśnieniem skurczowym wynoszącym 140–149 mm Hg lub ciśnieniem rozkurczowym 90–95 mm Hg należy rozważyć postępowanie nefarmakologiczne (w tym ścisły nadzór i ograniczenie aktywności fizycznej). W przypadku nadciśnienia wywołanego ciążą (z białkomoczem lub bez niego) farmakoterapia jest wskazana, jeżeli ciśnienie tętnicze wynosi $\geq 140/90$ mm Hg. Ciśnienie skurczowe wynoszące ≥ 170 mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 110 mm Hg należy traktować jako stan zagrożenia wymagający hospitalizacji.
- W nadciśnieniu, które nie jest ciężkie, lekami z wyboru, podawanymi doustnie, są metyldopa, labetalol, antagoniści wapnia oraz (rzadziej) β -adrenolityki.
- W stanie przedrzucawkowym z obrzękiem płuc lekiem z wyboru jest nitrogliceryna.

Leczenie diuretyczne jest niewłaściwe, ponieważ objętość osocza jest zmniejszona.

- W stanach nagłych wskazane jest dożylnie podawanie labetalolu oraz doustne podawanie metyldopy i nifedipiny. Hydralazyna podawana dożylnie nie jest już lekiem z wyboru ze względu na wzrost częstości występowania działań niepożądanych w okresie okołoporodowym. W przypadku przełomu nadciśnieniowego przydatny jest dożylny wlew nitroprusydku sodu, ale należy unikać długotrwałego podawania tego leku.
- Nie zaleca się suplementacji wapnia, podawania olejów rybnych oraz stosowania małej dawki kwasu acetylosalicylowego. Kwas acetylosalicylowy w małej dawce może być natomiast podawany profilaktycznie u kobiet z wywiadem stanu przedrzucawkowego o wczesnym początku.

[645–647]. Mimo iż niedawno uzyskane dane [648] podważają kliniczną istotność tego związku, o ile stosuje się środki antykoncepcyjne zawierające małą dawkę estrogenów, w najnowszym przeglądzie systematycznym dotyczącym stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych przez kobiety z nadciśnieniem rzeczywiście stwierdzono wyższe ryzyko udaru mózgu i zawału serca wśród kobiet stosujących te środki niż wśród tych, które ich nie przyjmowały [649]. Donoszono również o częstszym występowaniu udaru mózgu o etiologii zakrzepowej w związku ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych, które wiąże się też z 2–6-krotnym wzrostem względnego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej [650].

Możliwą metodą antykoncepcji u kobiet z podwyższonym ciśnieniem tętniczym, zarówno wywołanym przez złożony doustny środek antykoncepcyjny, jak i wynikającym z innych przyczyn, jest stosowanie preparatów zawierających tylko progestagen. Dotychczas nie stwierdzono — w ciągu 2–4 lat obserwacji — istotnego związku między nadciśnieniem tętniczym a stosowaniem preparatów zawierających tylko progestagen [651].

7.7.2. Hormonalna terapia zastępcza

W społeczeństwach zachodnich u kobiet obserwuje się szybszy wzrost ciśnienia skurczowego po menopauzie, ale kwestia, czy wynika to z wpływu wieku, czy menopauzy, jest przedmiotem dyskusji, ponieważ w badaniach, w których oceniano to zagadnienie,

nie, uzyskano rozbieżne wyniki, czyli stwierdzano zarówno związek menopauzy z wyższym ciśnieniem [652–655], jak i brak istotnych zależności [656–658]. Najnowsze badanie przekrojowe obejmujące 18 326 kobiet [652] wskazuje na to, że menopauza wywiera mały efekt presyjny (około 3/3 mm Hg), w znacznym stopniu zamaskowany przez wzrost ciśnienia związane z wiekiem.

Nie ulega natomiast wątpliwości, że po menopauzie ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego u kobiet jest zwiększone, a sama menopauza wywiera niekorzystny wpływ na wiele czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Wywołało to zainteresowanie oceną wpływu hormonalnej terapii zastępczej na układ sercowo-naczyniowy. W kilku badaniach obserwacyjnych stwierdzono, że u kobiet otrzymujących hormonalną terapię zastępczą profil ryzyka sercowo-naczyniowego był korzystniejszy [659], a częstość występowania choroby wieńcowej [660] i udaru mózgu [661, 662] mniejsza niż u kobiet, które nie stosowały hormonalnej terapii zastępczej. Co więcej, u kobiet w okresie menopauzalnym, które otrzymywały hormonalną terapię zastępczą, obserwowano mniejszy wzrost ciśnienia tętniczego w czasie w porównaniu z grupą kontrolną [663]. Natomiast w ostatnio przeprowadzonej dużej próbie klinicznej, w których oceniano tę interwencję, nie potwierdzono korzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy, ponieważ wykazano w nich, że hormonalna terapia zastępcza zwiększa ryzyko nowotworów i chorób układu sercowo-naczyniowego [664, 665]. Z niedawnego systematycznego przeglądu bazy danych Cochrane wynika, że jedyną istotną korzyścią z tego leczenia było zmniejszenie częstości występowania złamań kości i raka okrężnicy. Jednocześnie odnotowano istotny wzrost ryzyka incydentów wieńcowych, udarów mózgu, powikłań zakrzepowo-zatorowych, raka sutka, chorób pęcherzyka żółciowego oraz — u kobiet w wieku powyżej 65 lat — otępienia [666]. Obecnie nie zaleca się więc stosowania hormonalnej terapii zastępczej w celu ochrony układu sercowo-naczyniowego u kobiet w okresie pomenopauzalnym [667].

Z wyjątkiem nadciśnienia u kobiet w ciąży odmienności leczenia nadciśnienia u kobiet i specyfika związana ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych oraz hormonalnej terapii zastępczej zostały po raz pierwszy ujęte w zaleceniach ESH/ESC.

Mimo dużej rozbieżności między korzystnym wpływem hormonalnej terapii zastępczej na niektóre metaboliczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego a niekorzystnym lub neutralnym wpływem na wysokość ciśnienia i ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, badania na ten temat powinny być kontynuowane, ponieważ częstość typu terapii nadal bę-

dzie wysoka ze względu na bardzo dobre działanie objawowe w okresie menopauzy. Konieczne jest wyznaczenie optymalnego dawkowania preparatów i okresu życia kobiety, w którym hormonalna terapia zastępcza wiąże się z najmniejszym ryzykiem.

7.7.3. Nadcisnienie tętnicze u kobiet w ciąży

Wiedza na temat nadciśnienia u kobiet w ciąży poszerza się, co znalazło odbicie w modyfikacjach wytycznych. Za przydatną metodę w leczeniu nadciśnienia u kobiet w ciąży uznano 24-godzinne ABPM, ponieważ uzyskane wyniki mają większą wartość w ocenie ryzyka wystąpienia proteinurii, przedwczesnego porodu, predykcji masy ciała dziecka przy urodzeniu i dalszego przebiegu ciąży niż pojedyncze pomiary gabinetowe. Ta metoda oceny jest szczególnie wskazana u kobiet z nadciśnieniem: wysokiego ryzyka, z cukrzycą, z upośledzoną funkcją nerek.

Ze względu na trudności w ocenie IV fazy Korotkowa zdecydowano, że wartość ciśnienia rozkurczowego u kobiety ciężarnej powinno się określać na podstawie fazy V, tak jak u innych osób. Faza IV może służyć jako punkt odniesienia tylko w sytuacji, gdy fazę V stwierdza się na poziomie 0 mm Hg.

Bardziej przejrzyste ujęto wytyczne dotyczące konieczności wdrożenia farmakoterapii — na ogół wyższe lub równe 150/95 mm Hg, a wyższe lub równe 140/90 mm Hg w przypadku: nadciśnienia indukowanego ciążą (z lub bez proteinurii), nadciśnienia tętniczego przewlekłego z nałożonym nadciśnieniem ciążowym, występowania objawów nadciśnienia lub obecności uszkodzenia narządów docelowych.

Wśród leków hipotensyjnych do przewlekłego stosowania lekami z wyboru pozostają: metyldopa, labetalol i antagoniści wapnia, ewentualnie β -adrenolityki, przy czym spośród tej grupy atenolol powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością ze względu na ryzyko wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu.

Zalecenia z 2007 roku podkreślają, że wystąpienie nadciśnienia tętniczego w ciąży jest dla kobiety w przyszłości czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Ma to związek ze zmianami w obrębie śród-błonka, zaburzeniami gospodarki lipidowej i węglowodanowej, jakie stwierdzono u kobiet z tak obciążonym wywiadem.

7.8. Zespół metaboliczny (ramka 19)

Pojęcie zespołu metabolicznego obejmuje stany charakteryzujące się różnymi kombinacjami zaburzeń metabolizmu glukozy, metabolizmu lipidów i podwyższonego ciśnienia tętniczego, opisane prostą

i powszechnie (choć nieuniwersalnie) przyjętą definicją zaproponowaną w zaleceniach NCEP ATP (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel*) [49]. Najczęstszymi cechami zespołu metabolicznego są: (1) duża, zależna od wieku częstość występowania (do 30–40%) wśród osób w średnim i podeszłym wieku; (2) chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych znacznie większa niż u osób bez tego zespołu [69, 692–694]; (3) 3–6-krotny wzrost ryzyka wystąpienia cukrzycy [695, 696], a także większe ryzyko nowych przypadków nadciśnienia [31–33, 476]; oraz (4) częsty związek z subklinicznymi powikłaniami narządowymi, takimi jak mikroalbuminuria i zmniejszona filtracja kłębuszkowa [697–699], wzrost sztywności tętnic [700], przerost lewej komory, dysfunkcja rozkurczowa, powiększenie lewego przedsionka [69, 697, 698, 701–703] oraz w niektórych badaniach pogrubienie ścian tętnic szyjnych [704]. Niektóre z tych zmian można wykryć niezależnie od występowania lub braku nadciśnienia jako jednego z elementów składowych zespołu metabolicznego [69, 705]. Obecność przerostu lewej komory wiąże się z większym ryzykiem [69], podobnie jak podwyższone ciśnienie nie tylko w pomiarach w warunkach klinicznych, ale również w pomiarach domowych i monitorowaniu ambulatoryjnym [69]. Zespół metaboliczny wiąże się także często ze zwiększonym stężeniem markerów zapalenia, takich jak hsCRP, które mogą wywierać działanie aterogenne [706] i powodować dalszy wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego [172, 707].

W obecnych zaleceniach rozważa się zmniejszenie masy ciała za pomocą diety o małej wartości energetycznej oraz aktywności fizycznej jako pierwszą i główną strategię leczenia osób z zespołem metabolicznym [708]. Realistycznym celem jest zmniejszenie masy ciała o 7–10% w ciągu 6–12 miesięcy poprzez stosunkowo niewielkie zmniejszenie wartości energetycznej pożywienia (o 500–1000 kcal dziennie), które jest zwykle bardziej skuteczne niż stosowanie rygorystycznej diety [709]. Zmiana diety powinna również polegać na zmniejszeniu spożycia tłuszczów nasyconych, kwasów tłuszczowych z grupy trans, cholesterolu i węglowodanów prostych, natomiast zwiększeniu spożycia owoców, warzyw i produktów pełnoziarnistych [710]. Długoterminowe utrzymanie zmniejszonej masy ciała można najłatwiej osiągnąć, jeżeli w leczeniu zastosuje się również systematyczny wysiłek fizyczny (np. co najmniej 30 minut umiarkowane intensywnej aktywności fizycznej dziennie) [711]. W badaniach *Diabetes Prevention Program* oraz *Finnish Diabetes Prevention Study* [712, 713] modyfikacje behawioralne spowodowały zmniejszenie progresji do cukrzycy typu 2 o prawie 60%, a efekt

Ramka 19. Zespół metaboliczny

- Zespół metaboliczny charakteryzuje się występowaniem zmiennej kombinacji otyłości trzewnej oraz zmian metabolizmu glukozy, metabolizmu lipidów i ciśnienia tętniczego. Występuje z dużą częstością wśród osób w średnim i podeszłym wieku.
- U osób z zespołem metabolicznym stwierdza się również większą częstość występowania mikroalbuminurii, przerostu lewej komory oraz sztywności tętnic niż u osób bez zespołu metabolicznego. Ryzyko sercowo-naczyniowe jest duże, a prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy znacznie zwiększone.
- U pacjentów z zespołem metabolicznym procedury diagnostyczne powinny obejmować dokładniejszą ocenę subklinicznych powikłań narządowych. Pożądane jest również ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego (ABPM) oraz pomiary ciśnienia w warunkach domowych.
- U wszystkich osób z zespołem metabolicznym wskazane są intensywne zmiany stylu życia. Jeżeli występuje nadciśnienie, farmakoterapię należy rozpoczynać od podawania leku, który nie przyspiesza występowania cukrzycy. Należy więc zastosować inhibitor układu renina–angiotensyna, dołączając do niego w razie potrzeby antagonistę wapnia lub małą dawkę diuretyku tiazydowego. Wydaje się, że pożądane jest obniżenie ciśnienia do wartości prawidłowych [tj. < 130/85 mm Hg — przyp. tłum.].
- Brak dowodów z odpowiednich prób klinicznych uniemożliwia jednoznaczne zalecenie stosowania leków hipotensyjnych u wszystkich osób z zespołem metabolicznym i ciśnieniem wysokim prawidłowym. Uzyskano pewne dane wskazujące na to, że blokada układu renina–angiotensyna może również opóźnić występowanie nadciśnienia.
- Jeżeli występują zaburzenia lipidowe, należy stosować statyny, a w przypadku cukrzycy podawać leki hipolipemizujące. Wykazano, że leki uwrażliwiające tkanki na działanie insuliny znacznie zmniejszają częstość występowania nowych przypadków cukrzycy, ale zalety i wady stosowania tych leków w przypadku nieprawidłowego stężenia glukozy na czczo lub nietolerancji glukozy u osób z zespołem metabolicznym wymagają jeszcze oceny.

ten był większy od uzyskanego poprzez podawanie metforminy. We wtórnej analizie danych z badania *Diabetes Prevention Program* częstość występowania zespołu metabolicznego w grupie interwencji dotyczącej stylu życia zmniejszyła się w ciągu 3,2 roku z 51% do 43%, podczas gdy w grupie obserwacyjnej nastąpił wzrost częstości występowania zespołu metabolicznego z 55% do 61% [714]. Modyfikacja stylu życia wywiera więc działanie ochronne.

U pacjentów z zespołem metabolicznym konieczne jest również podawanie leków hipotensyjnych, przeciwcukrzycowych lub hipolipemizujących, odpowiednio w przypadku występowania nadciśnienia tętniczego, cukrzycy bądź jawnych zaburzeń lipidowych. Ponieważ ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z nadciśnieniem i zespołem metabolicznym jest duże, rozsądne wydaje się dążenie do rygorystycznej kontroli ciśnienia, czyli obniżanie go do wartości niższych niż ciśnienie wysokie prawidłowe, które jest częstym elementem składowym tego zespołu [69]. Nigdy jednak nie zbadano, jakie powinno być optymalne ciśnienie tętnicze u takich pacjentów. Jak wspomniano w częściach 4.4.5, 5.5 oraz 6.2.1, u pacjentów z zespołem metabolicznym należy unikać stosowania β -adrenolityków — chyba że występują szczególne wskazania do podawania tych leków — ponieważ wywierają one niekorzystny wpływ na występowanie nowych przypadków cukrzycy, a także na masę ciała [715], wrażliwość tkanek na insulinę oraz profil lipidowy [716]. Wydaje się jednak, że te działania są słabiej wyrażone lub nie występują w przypadku nowych β -adrenolityków o właściwościach naczyniorozszerzających, takich jak karwedilol i nebiwołol [572, 717]. Działanie diabetogenne i inne niekorzystne działania metaboliczne są również charakterystyczne dla diuretyków tiazydowych, zwłaszcza podawanych w dużych dawkach [455], dlatego nie zaleca się ich stosowania jako leczenia pierwszego wyboru u osób z zespołem metabolicznym. Klasy leków, które należy rozważyć, to antagoniści receptora angiotensynowego i inhibitory ACE, które wiążą się z mniejszą częstością występowania nowych przypadków cukrzycy w porównaniu z innymi lekami hipotensyjnymi [455, 458, 460, 718], a ponadto mogą wywierać korzystny wpływ na powikłania narządowe (*patrz* część 4.5). Jeżeli podczas monoterapii jednym z tych leków ciśnienie nie jest odpowiednio kontrolowane, można dołączyć antagonistę wapnia, zarówno z grupy pochodnych dihydropirydyny, jak i nienależącego do tej grupy, ponieważ antagoniści wapnia są lekami objętymi metabolicznie i także mogą wywierać korzystny wpływ na powikłania narządowe (*patrz* część 4.5). Wykazano ponadto, że połączenie inhibitora układu renina–angiotensyna i antagonisty wapnia

wiąże się z mniejszą częstością występowania cukrzycy niż terapia konwencjonalna diuretykiem i β -adrenolitykiem [330, 331]. Ponieważ osoby z zespołem metabolicznym są często otyłe, a nadciśnienie jest u nich sodowrażliwe [719], lekiem drugiego bądź trzeciego wyboru może być również mała dawka diuretyku tiazydowego. Diuretyki tiazydowe w małych dawkach, mimo że wciąż mogą wywoływać pewne zaburzenia metaboliczne [331, 455, 720], powodują mniejszy spadek stężenia potasu w surowicy, co zmniejsza niekorzystny wpływ hipokaliemii na oporność na insulinę, tolerancję węglowodanów oraz występowanie nowych przypadków cukrzycy [721]. Wykazano, że utrzymanie prawidłowej zawartości potasu w organizmie zapobiega nietolerancji glukozy wywoływanej przez tiazydy [592, 593], a więc można sądzić, że kombinacja tiazydu i diuretyków oszczędzających potas może być korzystniejsza metabolicznie niż podawanie samego diuretyku tiazydowego.

Brak prób klinicznych dotyczących swoistych interwencji w zespole metabolicznym uniemożliwia sformułowanie jakichkolwiek jednoznacznych zaleceń dotyczących tego, czy u pacjentów z zespołem metabolicznym bez nadciśnienia ani cukrzycy modyfikacja stylu życia powinna być łączona z farmakoterapią hipotensyjną, chociaż nagromadzenie różnych czynników ryzyka oraz częste występowanie powikłań narządowych powodują, że ryzyko sercowo-naczyniowe u tych pacjentów jest dość duże. Argumenty za i przeciw podawaniu inhibitora układu renina-angiotensyna u osób z zespołem metabolicznym i wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym podsumowano w części 5. Wynioskowano, że na razie podstawowym sposobem leczenia powinna pozostać intensywna modyfikacja stylu życia, ale w niektórych przypadkach można rozważyć stosowanie leków, takich jak inhibitory układu renina-angiotensyna, ze względu na ich potencjalną zdolność zapobiegania nadciśnieniu i cukrzycy, a także niektórym powikłaniom narządowym, które szczególnie często towarzyszą temu stanowi wysokiego ryzyka.

Zespół metaboliczny po raz pierwszy został umieszczony w tabeli stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego w nadciśnieniu tętniczym obok wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego lub uszkodzeń narządowych, a jego omówieniu poświęcono obszerny fragment pracy. Obecność zespołu metabolicznego determinuje wysokie dodane ryzyko sercowo-naczyniowe, nawet w przypadku ciśnienia wysokiego prawidłowego. Zalecenia konsekwentnie rekomendują (ryc. 2) rozważenie leczenia hipotensyjnego u pacjentów z zespołem metabolicznym już od wartości ciśnienia równego 130/85 mm Hg. W tekście zaleceń autorzy nie przywiązują już takiej wagi do tej słusznej rekomendacji.

Głównym kryterium doboru leków hipotensyjnych w zespole metabolicznym stał się wpływ pro lub antydiabetogenny, ponieważ ryzyko rozwoju cukrzycy u pacjentów z tym schorzeniem jest 6–9 razy większe niż w populacji ogólnej. Słusznie zatem w pierwszej kolejności zalecane są leki blokujące układ renina-angiotensyna, inhibitory ACE i sartany. Jako leki drugiego rzutu w razie konieczności terapii skojarzonej zalecenia wymieniają antagonistów wapnia i diuretyki tiazydowe, przytaczając argumenty za obydwoma grupami. W obrębie grup leków uważanych za mniej korzystne w aspekcie ryzyka rozwoju cukrzycy można wyróżnić leki, których działanie w tym względzie nie budzi zastrzeżeń — karwedilol wśród β -adrenolityków i indapamid wśród diuretyków. Pominięto jednak informację, że w porównawczym badaniu STAR dotyczącym chorych z zespołem metabolicznym, skojarzenie inhibitora ACE (trandolapryl) i niedihydropirydynowego antagonisty wapnia (werapamil) istotnie rzadziej wiązało się z nowymi przypadkami cukrzycy niż skojarzenie sartanu z diuretykiem tiazydowym.

7.9. Nadciśnienie odporne (ramka 20)

Nadciśnienie uważa się zwykle za odporne na leczenie, kiedy pomimo modyfikacji stylu życia oraz stosowania co najmniej trzech leków (w tym diuretyku) w odpowiednich dawkach nie udało się obniżyć ciśnienia skurczowego i rozkurczowego do wartości docelowych. Zgodnie z tą definicją częstość występowania nadciśnienia opornego jest duża, na przykład w populacji uczestniczącej w badaniu ALLHAT 8% pacjentów otrzymało cztery lub więcej leków i obliczono, że nadciśnienie odporne można by rozpoznać u co najmniej 15% badanych [322]. W takiej sytuacji należy rozważyć skierowanie pacjenta do specjalisty hipertensjologa lub wyspecjalizowanego ośrodka zajmującego się leczeniem nadciśnienia, ponieważ nadciśnienie odporne często wiąże się z subklinicznymi powikłaniami narządowymi i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [735].

Dążenie do zmniejszania działań niepożądanych w ciągu ostatnich lat doprowadziło do zmniejszania dawek leków stosowanych w terapii nadciśnienia. Równocześnie, cel terapeutyczny uległ obniżeniu do wartości ciśnienia poniżej 140/90 mm Hg, a w niektórych sytuacjach poniżej 130/80 mm Hg. W rezultacie, coraz częściej obserwuje się sytuację, w których, aby cel leczenia mógł zostać osiągnięty, konieczne jest stosowanie 4 i więcej leków hipotensyjnych. Po wykluczeniu złej współpracy z pacjentem lub występowania nadciśnienia wtórnego należy naszym zdaniem wybrać między zwiększaniem dawki

Ramka 20. Przyczyny nadciśnienia opornego

- Nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych
- Brak modyfikacji stylu życia, w tym:
 - przyrost masy ciała
 - duże spożycie alkoholu (uwaga na epizodyczne spożywanie dużych ilości alkoholu w ciągu krótkiego czasu)
- Przyjmowanie leków i substancji, które powodują wzrost ciśnienia tętniczego (lukrecja, kokaina, glikokortykosteroidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne itp.)
- Obturacyjny bezdech podczas snu
- Nierozpoznana wtórna postać nadciśnienia
- Nieodwracalne lub słabo odwracalne powikłania narządowe
- Przeciążenie objętościowe spowodowane:
 - nieodpowiednim leczeniem diuretycznym
 - postępującą niewydolnością nerek
 - dużym spożyciem sodu
 - hiperaldosteronizmem

Przyczyny pozornej oporności nadciśnienia:

- Izolowane nadciśnienie w warunkach klinicznych (nadciśnienie białego fartucha)
- Niestosowanie odpowiednio dużego mankietu do pomiaru ciśnienia na ramieniu o dużym obwodzie
- Nadciśnienie rzekome

już stosowanych leków a zastosowaniem preparatu złożonego lub przepisaniem kolejnego leku.

Biorąc pod uwagę pogarszającą się wraz ze wzrostem liczby leków współpracę z chorym, optymalne wydaje się zastosowanie preparatu złożonego lub zwiększenie dawki tych leków, które nie nasilają w sposób istotny ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych, czyli inhibitorów ACE lub sartanów. W przypadku wykorzystania tej możliwości lub też niemożności zwiększenia dawek stosowanych leków postępowaniem z wyboru jest zastosowanie większej dawki diuretyku.

7.10. Nadciśnieniowe stany nagłe

Nadciśnieniowy stan nagły występuje wtedy, gdy znacznie podwyższone ciśnienie tętnicze wiąże się z ostrymi powikłaniami narządowymi. Znaczne podwyższenia ciśnienia bez ostrego nasilenia powikłań narządowych, na przykład występujące czasami u pacjentów w podeszłym wieku z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, także są niewłaściwie określane mianem stanów nagłych. Stany te wymagają wprawdzie niezwłocznego leczenia, ale powinno ono być prowadzone w taki sam sposób, jak w przypadku

przewlekłe podwyższonego ciśnienia. Najważniejsze nadciśnieniowe stany nagłe wymieniono w tabeli VIII. Takie sytuacje są rzadkie, ale mogą stwarzać zagrożenie dla życia. W tych stanach konieczne jest szybkie leczenie nadciśnienia, ale należy uważać, aby bardzo szybki spadek ciśnienia tętniczego nie doprowadził do powikłań, takich jak upośledzenie perfuzji mózgu prowadzące do jego zawału czy uszkodzenie mięśnia sercowego i nerek.

7.11. Nadciśnienie złośliwe

Pojęcia nadciśnienia opornego i złośliwego częściowo się nakładają, ale w większości krajów rozwiniętych nadciśnienie złośliwe (faza złośliwa nadciśnienia) obserwuje się rzadko, najczęściej w grupach społecznych znajdujących się w niekorzystnej sytuacji ekonomicznej. Nadciśnienie złośliwe to zespół znacznego wzrostu ciśnienia tętniczego (ciśnienie rozkurczowe zwykle, chociaż nie zawsze przekracza 140 mm Hg), przebiegający z uszkodzeniem naczyń, który może się manifestować zwłaszcza krwawieniami do siatkówki, ogniskami wysięku i/lub obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego [745]. Niektórzy lekarze posługują się pojęciem nadciśnienia przyspieszonego (fazy przyspieszonej nadciśnienia), jeżeli w takim zespole w badaniu siatkówki nie stwierdza się obrzęku tarczy nerwu wzrokowego. Nadciśnienie złośliwe może występować w różnych stanach. Zwykle najczęstszym zwiastunem fazy złośliwej jest ciężkie lub niedostatecznie leczone nadciśnienie, chociaż w różnych badaniach prawdopodobnie zanizono częstość występowania wtórnych postaci nadciśnienia [746]. Ze sporadycznych doniesień wynika, że wielu pacjentów z nadciśnieniem złośliwym to osoby palące, a ponadto stan ten występuje częściej wśród osób rasy

Tabela VIII. Nadciśnieniowe stany nagłe
Table VIII. Hypertensive emergencies

- Encefalopatia nadciśnieniowa
- Niewydolność lewej komory w przebiegu nadciśnienia
- Nadciśnienie z zawałem serca
- Nadciśnienie z niestabilną dławicą piersiową
- Nadciśnienie z rozwarstwieniem aorty
- Ciężkie nadciśnienie związane z krwawieniem podpajęczynówkowym lub incydentem naczyniowo-mózgowym
- Przełom nadciśnieniowy w przebiegu guza chromochłonnego
- Nadciśnienie związane ze stosowaniem używek, takich jak amfetamina, LSD, kokaina lub *ecstasy*
- Nadciśnienie w okresie okołoperacyjnym
- Ciężki stan przedrzucawkowy lub rzucawka

czarnej niż wśród osób rasy białej [747]. Częstość występowania fazy złośliwej wśród pacjentów z nadciśnieniem uległa zmniejszeniu ze względu na wcześniejsze leczenie nadciśnienia oraz stosowanie bardziej skutecznych schematów leczenia, a także rzadsze występowanie większości przyczyn nadciśnienia złośliwego. Niekorzystne rokowanie w fazie złośliwej wynika z przełamania autoregulacji, spowodowanej stałym narażeniem ściany tętniczej na działanie niezwykle wysokiego ciśnienia. W badaniach histopatologicznych wykazano, że w takiej sytuacji w ścianie naczyniowej dochodzi do proliferacji warstwy mięśniowej i błony wewnętrznej oraz martwicy włóknikowatej. Nasilenie odpowiedzi proliferacyjnej odzwierciedla ciężkość i długość ekspozycji na wysokie wartości ciśnienia [748]. Martwica włóknikowata wynika ze skurczu i wymuszonego rozkurczu tętniczek. Przekiekanie płynu do przestrzeni pozakomórkowej jest związane z małymi krwawieniami oraz z powikłaniami narządowymi [748].

Najgroźniejszym stanem związanym z fazą złośliwą nadciśnienia jest encefalopatia nadciśnieniowa [745, 747]. Wiąże się ona z odwracalnymi zaburzeniami czynności układu nerwowego, które mogą się manifestować bólem głowy, zmianami stanu psychicznego i zaburzeniami widzenia. Ze stanem tym jest również związane pogorszenie czynności nerek, opisywane jako ważny czynnik prognostyczny, ponieważ większe nasilenie niewydolności nerek prowadzi do skrócenia oczekiwanej długości życia, mimo niezwłocznego i skutecznego leczenia nadciśnienia. U niektórych pacjentów dochodzi do nieodwracalnego uszkodzenia nerek, które wymaga leczenia nerkozastępczego, w tym niekiedy stałej dializoterapii. Faza złośliwa nadciśnienia wiąże się także z hemolizą, fragmentacją krwinek czerwonych oraz cechami rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego.

Jeżeli nadciśnienie złośliwe pozostaje nieleczone, rokowanie jest bardzo złe, ponieważ 50% chorych umiera w ciągu 12 miesięcy [254, 749]. Po wprowadzeniu skutecznych sposobów leczenia częstość występowania takich problemów w początkowej fazie uległa zmniejszeniu [750, 751]. Przeżywalność jest obecnie większa, co odzwierciedla nie tylko lepszą kontrolę ciśnienia, ale również sprawne wykrywanie przyczyn wtórnego nadciśnienia oraz powszechniejszy dostęp do takiego leczenia, jak dializoterapia i transplantacja nerek.

Do zaleceń ESH/ESC po raz pierwszy włączono omówienie nadciśnienia złośliwego. Ta forma nadciśnienia należy do szczególnie niebezpiecznych. Wymaga traktowania jak nadciśnieniowy stan nagły; pacjent powinien być hospitalizowany, ponieważ w przypadku nieskutecznego leczenia, rokowanie jest niepewne.

Zdziwienie budzi jednak fakt tak szerokiego omówienia nadciśnienia złośliwego dopiero w tej wersji zaleceń, podczas gdy jego częstość od lat systematycznie spada i jest obecnie bardzo mała. Wiąże się to zapewne z dużą skutecznością nowych leków hipotensyjnych, a szczególnie powszechnym stosowaniem leków blokujących układ renina–angiotensyna.

8. Leczenie współistniejących czynników ryzyka (ramka 21)

Rekomendacje dotyczące leczenia pozahipotensyjnego zawierają praktycznie niewielkie zmiany. Leczenie hipolipemizujące statyną zaleca się u wszystkich pacjentów z przebytymi incydentami sercowo-naczyniowymi, współistniejącą cukrzycą typu 2 lub całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym od 20% wzwyż. Zniknęło zastrzeżenie z 2003 roku, według którego wyjściowe stężenie cholesterolu całkowitego było wyższe niż 3,5 mmol/l. Uznano, że korzyści wynikające z plejotropowego działania statyn są tak ważne, że wyjściowe stężenie cholesterolu jest nieistotne. Co ciekawe, docelowe stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL zostało podwyższone do poniżej 4,5 mmol/l i poniżej 2,5 mmol/l oraz do poniżej 5,0 mmol/l i 3,0 mmol/l, odpowiednio w prewencji wtórnej i pierwotnej, zamiast dotychczasowego poniżej 4,0 mmol/l i 2,0 mmol/l dla wszystkich. W praktyce oznacza to, że więcej pacjentów z nadciśnieniem winno otrzymywać statynę, natomiast jej dawka często będzie niższa.

Wskazania do leczenia antyagregacyjnego kwasem acetylosalicylowym (ASA, *acetylsalicylic acid*) u pacjentów z nadciśnieniem nie zmieniły się istotnie, choć w nowych zaleceniach znajdujemy wzmiankę o rozważeniu podawania ASA już przy całkowitym ryzyku sercowo-naczyniowym powyżej 15%. Wydaje się, że ustalona dla zastosowania ASA orientacyjnie bariera wiekowa powyżej 50 lat, powinna być obniżona do powyżej 40 lat w przypadku towarzyszącej cukrzycy typu 2.

9. Przesiewowe wykrywanie i leczenie wtórnych postaci nadciśnienia

W zaleceniach ESH/ESC po raz pierwszy wprowadzono osobny rozdział dotyczący nadciśnienia wtórnego, co podkreśla rangę tego zagadnienia. Dotychczas poświęcono mu jedynie krótki fragment przy omówieniu diagnostyki nadciśnienia tętniczego. Jednak rozdział ten nie zawiera żadnych nowych infor-

Ramka 21. Stanowisko ekspertów: leczenie współistniejących czynników ryzyka**Leki hipolipemizujące**

- U wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub cukrzycą typu 2 należy rozważyć leczenie statyną, dążąc do uzyskania stężenia cholesterolu całkowitego oraz stężenia cholesterolu frakcji LDL w surowicy, wynoszącego odpowiednio < 4,5 mmol/l (175 mg/dl) oraz < 2,5 mmol/l (100 mg/dl) lub jeszcze mniejszego, jeżeli jest to możliwe.
- U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez jawnej choroby układu sercowo-naczyniowego, ale z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (ryzyko incydentu w ciągu 10 lat wynoszące $\geq 20\%$) należy także rozważyć leczenie statyną, nawet jeżeli początkowe stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL w surowicy nie jest zwiększone.

Leczenie przeciwplatekcyjne

- U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przebyłym incydentem sercowo-naczyniowym należy stosować leczenie przeciwplatekcyjne, zwłaszcza małą dawką kwasu acetylosalicylowego, jeżeli ryzyko krwawienia nie jest nadmiernie zwiększone.
- Małą dawkę kwasu acetylosalicylowego należy również rozważyć u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez choroby układu sercowo-naczyniowego w wywiadach, jeżeli pacjent ma więcej niż 50 lat, stężenie kreatyniny w surowicy jest umiarkowanie zwiększone lub stwierdza się wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe. We wszystkich tych sytuacjach wykazano, że korzyści wynikające z tej interwencji przewyższają związane z nią ryzyko (zmniejszenie ryzyka zawału serca jest większe niż ryzyko krwawienia).
- W celu zminimalizowania ryzyka krwotocznego udaru mózgu leczenie przeciwplatekcyjne należy rozpoczynać po uzyskaniu kontroli ciśnienia tętniczego.

Kontrola glikemii

- Skuteczna kontrola glikemii ma duże znaczenie u pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą.
- U tych pacjentów celem leczenia dietetycznego oraz farmakoterapii cukrzycy powinno być zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu na czczo do ≤ 6 mmol/l (108 mg/dl), a stężenia hemoglobiny glikowanej do < 6,5%.

macji w stosunku do aktualnych podręczników hipertensjologii, a jednocześnie jest zbyt skrótowy, by opierać na nim diagnostykę lub prowadzenie pacjentów z wtórnymi postaciami nadciśnienia, dlatego został pominięty. Warto zwrócić uwagę na opublikowane w „Nadciśnieniu Tętnicznym” zalecenia PTNT (6/2006, 1/2006) na temat nadciśnienia naczyniowo-nerkowego czy guza chromochłonnego oraz wytyczne dotyczące hiperaldosteronizmu pierwotnego, które ukażą się w numerze 6/2007 czasopisma.

10. Dalsza obserwacja (ramka 22)

W okresie ustalania dawek leków pacjenci powinni się zgłaszać na wizyty w krótkich odstępach czasu (np. co 2–4 tygodnie) w celu modyfikacji wybranego schematu leczenia (zwiększenie dawki leku, dołączenie innych leków, zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania leku) w zależności od uzyskanego ciśnienia tętniczego i występowania objawów ubocznych. W tym okresie samodzielne pomiary ciśnienia tętniczego w domu mogą ułatwić dobór optymalnych dawek oraz uzyskanie celów terapeutycznych. Kiedy cele leczenia zostaną osiągnięte, czyli zostanie uzyskane docelowe ciśnienie tętnicze oraz kontrola wszystkich czynników ryzyka poddających się modyfikacji, częstość wizyt może zostać znacznie zmniejszona. Pacjenci z grupy niskiego ryzyka sercowo-naczyniowego i niewielkim wzrostem ciśnienia mogą być kontrolowani co 6 miesięcy, natomiast u pacjentów z większymi początkowymi wartościami ciśnienia lub z grupy wysokiego bądź bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego wizyty powinny się odbywać częściej. Częste wizyty kontrolne są również konieczne u tych pacjentów, u których stosuje się tylko metody nefarmakologiczne, ponieważ (1) stopień przestrzegania przez pacjentów zaleceń dotyczących tych interwencji jest mały [500, 584]; (2) odpowiedź ciśnienia tętniczego jest zmienna [820]; a (3) takie leczenie wymaga wsparcia pacjenta, a w razie niepowodzenia podjęcia w odpowiednim czasie decyzji o podaniu leku.

Domowe pomiary ciśnienia tętniczego mogą pozwolić na wydłużenie czasu między wizytami, a dalsze uproszczenie schematu wizyt kontrolnych jest możliwe dzięki nowym technologiom, takim jak teletransmisja domowych pomiarów ciśnienia do gabinetu lekarskiego, która, jak wykazano, umożliwia poprawę przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów [821]. Zasadniczo jednak nie zaleca się, aby wizyty kontrolne odbywały się w zbyt długich odstępach czasu, ponieważ ważnym czynnikiem wpływającym na leczenie jest dobra relacja między pacjentem a lekarzem, której utrzymanie umożliwiają odpowiednio częste wizyty. Jeżeli nie

Ramka 22. Dalsza obserwacja pacjentów

- Stopniowe zwiększenie intensywności leczenia w celu uzyskania odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego wymaga częstych wizyt w celu niezwłocznych modyfikacji leczenia w zależności od zmian ciśnienia tętniczego i występowania objawów ubocznych.
- Po uzyskaniu docelowego ciśnienia częstość wizyt może zostać znacznie zmniejszona. Nie zaleca się jednak zbyt długich odstępów czasu między wizytami kontrolnymi, ponieważ utrudnia to utrzymanie dobrej relacji między pacjentem a lekarzem, która ma zasadnicze znaczenie dla przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów.
- U pacjentów z grupy niskiego ryzyka lub z nadciśnieniem stopnia 1. wizyty kontrolne mogą odbywać się co 6 miesięcy, a systematyczne domowe pomiary ciśnienia tętniczego mogą pozwolić na dalsze wydłużenie tego odstępu. U pacjentów z grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka wizyty powinny być częstsze. Dotyczy to również pacjentów, u których stosuje się tylko metody niefarmakologiczne, ponieważ ich efekt hipotensyjny może być zmienny, a stopień przestrzegania zaleceń dotyczących tej interwencji jest niewielki.
- Celem wizyt kontrolnych powinno być utrzymanie kontroli wszystkich odwracalnych czynników ryzyka, a także okresowa kontrola występowania i nasilenia powikłań narządowych. Ponieważ wywołane przez leczenie zmiany masy lewej komory i grubości ścian tętnic szyjnych następują powoli, nie ma powodu, aby badania oceniające te parametry wykonywać częściej niż co rok.
- Leczenie nadciśnienia tętniczego powinno być kontynuowane przez całe życie, ponieważ u pacjentów, u których trafnie rozpoznano nadciśnienie, przerwanie leczenia prowadzi zwykle do ponownego wzrostu ciśnienia do nieprawidłowych wartości. U pacjentów z grupy niskiego ryzyka po długim okresie dobrej kontroli ciśnienia można podjąć ostrożną próbę zmniejszenia intensywności dotychczasowego leczenia, zwłaszcza jeżeli możliwe jest skuteczne postępowanie niefarmakologiczne.

udaje się uzyskać docelowego ciśnienia tętniczego w ciągu 6 miesięcy lub uprzednio uzyskana dobra kontrola ciśnienia pogarsza się, należy rozważyć skierowanie pacjenta do specjalisty hipertensjologa lub wy-

specjalizowanego ośrodka hipertensjologicznego. Mimo iż wiadomo, że sprawia to znaczne trudności, wizyty kontrolne stwarzają możliwość okresowej oceny powikłań narządowych, ponieważ ich regresja lub brak progresji jest korzystnym wskaźnikiem prognostycznym (patrz część 4.5). Nie można określić jednoznacznego schematu czasowego, ale warto pamiętać o tym, że wywołanych przez leczenie zmian wydalania białka z moczem można oczekiwać w ciągu kilku tygodni [473], natomiast zmiany przerostu lewej komory ujawniają się zwykle nie wcześniej niż po roku, a później można obserwować pewne dalsze zmiany [357]. Przerwanie leczenia u pacjentów z właściwie rozpoznany nadciśnieniem prowadzi zazwyczaj, wcześniej lub później, do powrotu ciśnienia do zwiększonych wartości stwierdzanych przed leczeniem. Niemniej, po długim okresie dobrej kontroli ciśnienia, można niekiedy podjąć próbę ostrożnego stopniowego zmniejszenia dawek lub liczby stosowanych leków, zwłaszcza u pacjentów, którzy ściśle przestrzegają zaleceń dotyczących postępowania niefarmakologicznego. Jest to możliwe, ponieważ dobra kontrola ciśnienia może prowadzić do przynajmniej częściowego odwrócenia zmian anatomicznych w naczyniach (tj. przebudowy tętniczek), które są czynnikiem strukturalnym przyczyniającym się do utrzymania ciśnienia na podwyższonym poziomie [476]. Próby zmniejszania intensywności leczenia powinny być jednak ostrożne i należy w tym okresie nadal kontrolować ciśnienie, najlepiej z wykorzystaniem jego monitorowania w warunkach domowych.

Zasady obserwacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym są znacznie precyzyjniejsze niż w poprzedniej edycji zaleceń i mają charakter praktyczny. Na uwagę zasługuje nowa zasada wyznaczania częstych wizyt lekarskich na początku terapii (co 2–4 tygodnie) w celu dostosowania dawek leków. Zrywa ona ze starymi przekonaniem, że efekt hipotensyjny leków hipotensyjnych rozwija się wolno, w ciągu miesięcy. Wpłynęła na to zapewne obserwacja pochodząca z badania VALUE — niezależnie od rodzaju terapii hipotensyjnej, pacjenci, którzy osiągnęli ciśnienie docelowe w czasie 6 miesięcy mieli korzystniejsze rokowanie, niezależnie od kontroli ciśnienia pod koniec badania.

11. Stosowanie zaleceń w praktyce (ramka 23)

Wypełnianie luki między zaleceniami ekspertów a niedostateczną kontrolą ciśnienia tętniczego w warunkach zwykłej praktyki klinicznej

Celem obecnych zaleceń jest ułatwienie osiągnięcia tego celu. Samo opracowanie zaleceń nie wystarczy jednak do rozwiązania powyższego problemu. Konieczny jest ciągły proces wdrażania wytycznych, obejmujący edukację oraz kontrolę realizacji zaleceń. Powodzenie wdrażania wytycznych w celu pełnego wykorzystania ich potencjału wymaga wspólnych działań różnych profesji medycznych. Podejście do leczenia nadciśnienia może się różnić między poszczególnymi krajami europejskimi. W niektórych prewencja chorób układu sercowo-naczyniowego, obejmująca wykrywanie i kontrolę nadciśnienia, jest prowadzona na szczeblu podstawowej opieki zdrowotnej przez lekarzy ogólnych, a także wyspecjalizowane pielęgniarki i inny personel medyczny. W innych krajach w proces ten mogą być bardziej zaangażowani specjaliści i lekarze szpitalni. Zalecenia opracowane przez międzynarodowy komitet ekspertów powinny więc zostać zmodyfikowane na poziomie krajowym w zależności od miejscowych uwarunkowań kulturowych, sytuacji społeczno-ekonomicznej oraz organizacji systemu opieki zdrowotnej.

Skuteczne wdrażanie zaleceń wymaga znajomości trudności i przeszkód, które stają na drodze między zaleceniami a praktyką kliniczną. Pierwszą przeszkodą jest bariera wiedzy i akceptacji przez lekarzy. Na znajomość zaleceń niekorzystnie wpływa duża liczba wytycznych docierających do lekarzy, a także powtarzanie zaleceń przez zbyt wiele towarzystw naukowych, miejscowych organizacji oraz instytucji opieki zdrowotnej. Wątpliwości wywołują nawet małe różnice między zaleceniami, a ponadto utrzymuje się podejrzenie, że na niektóre zalecenia zbyt duży wpływ wywierają naukowe uwarunkowania ekspertów, a także czynniki zewnętrzne, takie jak przemysł farmaceutyczny lub prywatni bądź publiczni świadczeniodawcy usług medycznych. Co więcej, lekarze słusznie zdają sobie sprawę z tego, że ich zadaniem jest leczenie poszczególnych osób, które tak często różnią się od siebie, natomiast zalecenia z ko-

Ramka 23. Jak poprawić przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów?

Należy:

- Informować pacjenta o ryzyku związanym z nadciśnieniem oraz korzyściach wynikających ze skutecznego leczenia.
- Przekazywać pacjentowi zrozumiałe pisemne i ustne instrukcje na temat leczenia.
- Dostosować schemat leczenia do stylu życia oraz potrzeb pacjenta.
- Uprościć schemat leczenia, w miarę możliwości zmniejszając liczbę codziennie przyjmowanych tabletek.
- Przekazywać informacje na temat choroby i planu leczenia partnerowi lub rodzinie pacjenta.
- Wykorzystywać samodzielne pomiary ciśnienia tętniczego w domu oraz strategie behawioralne, takie jak systemy przypomnienia.
- Zwracać dużą uwagę na objawy niepożądane (nawet jeżeli są one mało nasilone) i być przygotowanym na konieczność zmiany dawek lub typów leków, jeżeli pojawi się taka potrzeba.
- Prowadzić dialog z pacjentem na temat przestrzegania zaleceń terapeutycznych oraz znać problemy pacjenta.
- Zapewnić odpowiedni system wsparcia i zadbaj o to, aby leczenie nie było dla pacjenta zbyt kosztowne.

nieczności odnoszą się bardziej ogólnie do danego stanu. Na kwestię tę zwrócono szczególną uwagę podczas opracowywania zaleceń ESH/ESC z 2003 roku [3], a decyzja o nadaniu tym wytycznym maksymalnie informacyjnego, a minimalnie nakazowego charakteru była prawdopodobnie ważnym czynnikiem, który wpłynął na ich akceptację. Takiego samego wyboru dokonano, przygotowując obecne zalecenia.